

# METAANALYSE ÜBER DIE WERTIGKEIT VON COLCHICIN FÜR DIE THERAPIE UND PRÄVENTION DER PERIKARDITIS UND DES POSTPERIKARDIOTOMIE-SYNDROMS

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Leon Lukas Lutschinger

geboren am 12.03.1995 in Bayreuth

---

Erster Gutachter:

Priv.-Doz. Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, Leitender Oberarzt der KIM III -  
Universitätsklinikum Halle

Zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Bettina Löffler, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum  
Jena

Dritter Gutachter:

Prof. Dr. med. Franz X. Kleber, Chefarzt, Kardiologie Paul Gerhardt Diakonie  
Krankenhaus und Pflege GmbH

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.01.2020

---

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung .....	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Perikarditis.....	9
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	9
1.1.2 Ätiologie .....	10
1.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik .....	11
1.1.4 Therapie .....	12
1.1.4.1 Akute Perikarditis.....	12
1.1.4.2 Wiederkehrende Perikarditis.....	13
1.1.5 Verlauf, Komplikationen und Prognose .....	14
1.2 Perikarderguss .....	14
1.2.1 Definition und Klassifikation .....	14
1.2.2 Ätiologie .....	15
1.2.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik .....	15
1.2.4 Therapie .....	16
1.2.5 Komplikationen und Prognose .....	17
1.3 Postperikardiotomie-Syndrom .....	18
1.3.1 Definition und Epidemiologie.....	18
1.3.2 Ätiologie .....	18
1.3.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik .....	18
1.3.4 Therapie .....	19
1.3.5 Komplikationen und Prognose .....	19
1.4 Perikardtamponade .....	20
1.4.1 Definition und Epidemiologie.....	20
1.4.2 Ätiologie .....	20
1.4.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik .....	20
1.4.4 Therapie .....	21
1.5 Perikardiozentese.....	23
1.5.1 Definition .....	23
1.5.2 Vorgehensweise.....	24
1.5.3 Komplikationen.....	25
1.6 Colchicin.....	25

---

1.6.1 Definition und Einsatz .....	25
1.6.2 Wirkmechanismus von Colchicin.....	25
1.6.3 Dosierung von Colchicin .....	26
1.6.4 Nebenwirkungen von Colchicin .....	26
1.7 Metaanalysen .....	26
2 Ziele der Arbeit .....	28
3 Material und Methoden .....	29
3.1 Literatursuche.....	29
3.2 Methodik zur Selektion der relevanten Publikationen.....	29
3.3 Datenerhebung aus den selektierten Publikationen .....	32
3.4 Risiko für Bias innerhalb der Studien .....	33
3.5 Statistische Analyse .....	34
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Selektion der relevanten Publikationen und deren Charakteristika .....	35
4.1.1 Selektion der relevanten Publikationen .....	35
4.1.2 Beschreibung der eingeschlossenen Publikationen .....	36
4.1.3 Demographische und klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.....	37
4.2 Risiko für Bias innerhalb der Studien .....	39
4.3 Zusammenführung der Ergebnisse .....	40
4.3.1 Metaanalyse der Perikarditis und PPS Rezidive .....	41
4.3.2 Metaanalysen der sekundären Endpunkte.....	42
4.3.2.1 Rehospitalisierungs-Rate.....	42
4.3.2.2 Symptompersistenz nach 72 Stunden .....	43
4.3.3 Metaanalyse der Adverse Events .....	44
4.4 Untersuchung der eingeschlossenen Studien auf <i>publication bias</i> .....	45
4.5 Untergruppen Analysen.....	46
4.5.1 Perikarditis Rezidive.....	47
4.5.1.1 Akute Perikarditis.....	47
4.5.1.2 Wiederkehrende Perikarditis.....	48
4.5.2 PPS-Inzidenz .....	48
4.5.3 Rehospitalisierung bei Perikarditis .....	49
4.5.4 Rehospitalisierung bei PPS.....	50
5 Diskussion .....	51
5.1 Leitliniengerechte Diagnostik und risikoadaptierte Therapie der Perikarditis .....	51

---

5.2 Triage-System für die Therapie der Perikardtamponade.....	53
5.3 Wertigkeit von Colchicin bei Perikarditis und PPS.....	53
5.3.1 Methodik .....	53
5.3.2 Metaanalyse der Perikarditis und PPS Rezidive .....	54
5.3.2.1 Eingeschlossene Studien.....	54
5.3.2.2 Wertigkeit von Colchicin bei Perikarditis und PPS .....	56
5.4 Metaanalysen der Sekundären Endpunkte .....	57
5.4.1 Rehospitalisierungs-Rate .....	57
5.4.2 Symptompersistenz nach 72 Stunden.....	58
5.4.3 Adverse Events .....	59
5.5 Metaanalysen der Untergruppen.....	60
5.5.1 Perikarditis Rezidive.....	60
5.5.1.1 Akute Perikarditis .....	61
5.5.1.2 Wiederkehrende Perikarditis .....	61
5.5.2 PPS.....	62
5.5.3 Rehospitalisierung bei Perikarditis .....	62
5.5.4 Rehospitalisierung bei PPS.....	63
6 Schlussfolgerungen .....	64
7 Literatur- und Quellenverzeichnis .....	65
8 Danksagung .....	70
Veröffentlichungen .....	71
Ehrenwörtliche Erklärung .....	72
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen, die im Duden definiert sind, werden hier nicht aufgeführt.

ASS	Acetylsalicylsäure
CMR	<i>cardiac magnetic resonance</i> , Magnetresonanztomographie des Herzens
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsien
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
HI-Virus	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IMSID	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PE	<i>Pericardial effusion</i> , Perikarderguss
PER	Perikarditis
PPS	Post-Perikardiotomie Syndrom
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analysis</i>
RR	relatives Risiko
SBP	<i>systolic blood pressure</i> , systolischer Blutdruck
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

---

## Zusammenfassung

Colchicin wirkt durch Hemmung der Selbstorganisation und Polymerisation von Mikrotubuli als Mitose-Hemmstoff und kann die Entstehung von Entzündungsreaktionen vermindern. Als Medikament wird es für die Therapie und sekundäre Prävention von Perikarditis und des Post-Perikardiotomie Syndroms (PPS) eingesetzt.

Ziel dieser Arbeit war es, alle relevanten Publikationen zu einer systematischen Erhebung zusammenzutragen, in denen die Wirkung von Colchicin bei Perikarditis und PPS beschrieben war. Durch Bestimmung der mittleren Remissionsrate für das gesamte Patientenkollektiv sollte die Evidenzlage für den Einsatz von Colchicin bei diesen Krankheitsbildern gestärkt und neu evaluiert werden.

Durch eine systematische Literaturrecherche konnten insgesamt zehn (10) relevante prospektive Studien identifiziert werden, die insgesamt 1.981 Patienten umfassten (Durchschnittsalter:  $57,6 \pm 7,3$  Jahre; Männer: 62%; durchschnittliches Follow-up: 13,6 Monate). Davon waren acht Studien, die zusammen 1.777 Patienten einschlossen, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), während es sich bei den beiden übrigen um randomisierte offene Studien handelte, die zusammen 204 Patienten beinhalteten. Von den 1.981 Patienten handelte es sich bei 1.000 um Kontrollpatienten (Durchschnittsalter:  $57,9 \pm 8,0$  Jahre), die eine konventionelle Therapie ohne Colchicin erhielten. Den übrigen 981 mit Colchicin behandelten Studienpatienten wurde in sieben Studien eine tägliche Colchicin-Dosis von 0,5-1,0 mg (abhängig von Patientengewicht und Verträglichkeit), 1,0 mg in zwei Studien und 1,5 mg in der übrigen Studie verabreicht.

Die mittlere Follow-up Dauer betrug 13,6 Monate. Die Behandlung mit Colchicin zeigte im Vergleich zur herkömmlichen Therapie eine signifikante Reduktion von Perikarditis-Rezidiven und PPS-Entwicklungen (RR: 0,57; 95%-KI: 0,44-0,74) als auch von Rehospitalisierungen aufgrund von Perikarditis und PPS (RR: 0,31; 95%-KI: 0,17-0,56). Die Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen war unter Patienten, die eine Colchicin-Therapie erhielten, signifikant höher (RR: 1,42; 95%-KI: 1,05-1,91).

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse, die auf 1981 Patienten basiert, bestätigt die Wirksamkeit von Colchicin in der Behandlung und Sekundärprävention von Perikarditis und des Postperikardiotomie-Syndroms (PPS). Die daraus hervorgehende Evidenz bestätigt die Bedeutung von Colchicin als einen Teil der Standard-Behandlung für die Therapie und Prävention von Perikarditis und des Postperikardiotomie-Syndroms. Allerdings begrenzt das häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen den

---

Einsatz dieses Medikaments bei einem relevanten Anteil von mit Colchicin behandelten Patienten.



---

# 1 Einleitung

## 1.1 Perikarditis

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das zweischichtig aufgebaute Perikard, auch Herzbeutel genannt, umhüllt das Herz sowie die Wurzeln der großen Blutgefäße wie Aorta, Truncus pulmonalis und Vena cava superior. So fixiert es das Herz im Mediastinum, schützt es durch seine Barrierefunktion vor Infektionen und sorgt mit dem flüssigkeitsgefüllten Verschiebespalt (Cavitas pericardii) für eine reibungsfreie Beweglichkeit des Herzens (Adler et al. 2015).

Perikarditis, die Entzündung des Perikards, stellt neben erblichen Defekten, Neoplasien und Zysten eine häufige Erkrankung des Herzbeutels dar und nimmt daher einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag ein (Maisch et al. 2004).

Eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung in der Herzbeutelhöhle, auch Perikarderguss, kann mit einer solchen Entzündung vergesellschaftet sein und stellt ein Diagnosekriterium für Perikarditis dar (Cosyns et al. 2015).

Neben akuten Perikarditiden, bei denen sich der Krankheitsverlauf rasch progredient und auf einen kurzen Zeitraum begrenzt darstellt, kann man auch weitere Formen unterscheiden. Eine fortwährende (*incessant*) Perikarditis findet sich bei Patienten, bei denen keine Remission der Symptome erreicht werden konnte bzw. bei denen schon innerhalb von vier bis sechs Wochen nach einem Fall von Perikarditis erneut Symptome auftreten und ist häufig die Folge einer unangemessenen Behandlung (Pankuweit et al. 2013, Imazio et al. 2017).

Wird jedoch nach einem symptomfreien Intervall von mindestens vier bis sechs Wochen erneut eine Perikarditis diagnostiziert, spricht man von einer rekurrenten Perikarditis (*recurrent pericarditis*). Hiervon muss der Begriff „chronische Perikarditis“ abgegrenzt werden, worunter man eine entzündliche Perikard-Erkrankung versteht, die länger als drei Monate andauert (Imazio et al. 2017).

Auch wenn sie einen wichtigen Stellenwert im klinischen Alltag einnimmt, gibt es zur Epidemiologie der Herzbeutelentzündung bisher nur wenige Daten. Als Anhaltspunkt können allerdings epidemiologischen Untersuchungen einzelner Studien dienen. So

---

konnte für akute Perikarditis in einer italienischen Studie eine Inzidenz von 27,7 Fällen/100.000/Jahr ermittelt werden (Imazio et al. 2008a).

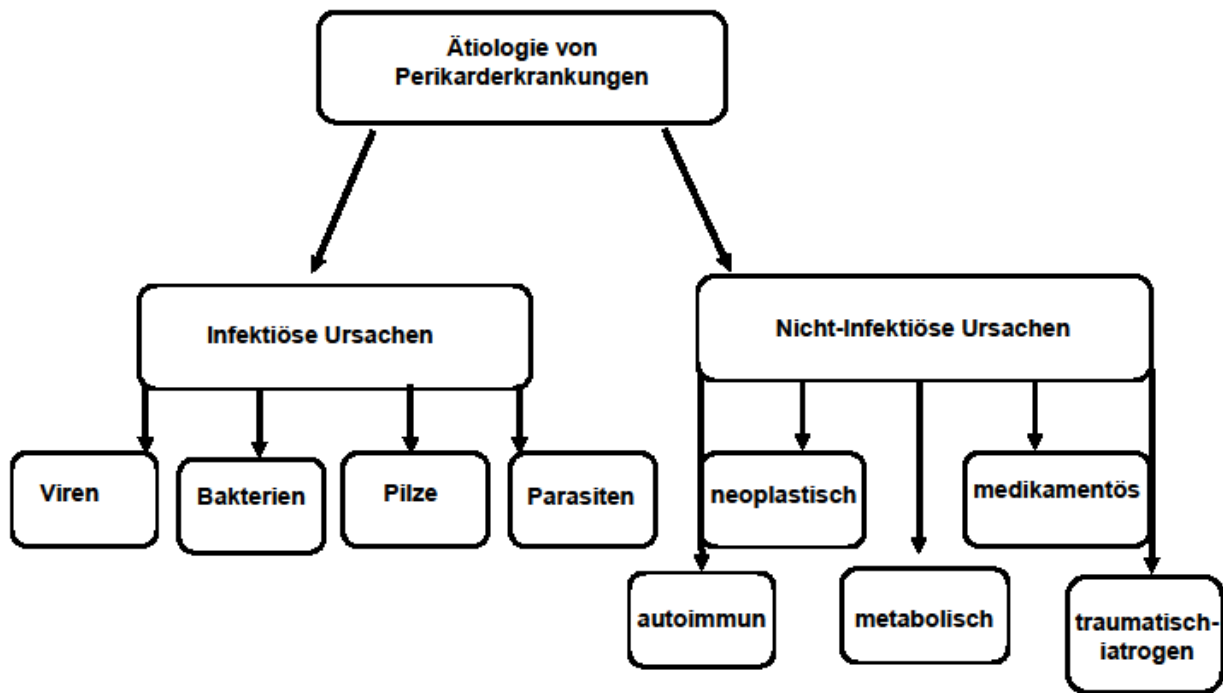
Für die Abschätzung der Mortaliätsrate kann das Ergebnis einer finnischen nationalen Eintragung von 2000-2009 betrachtet werden, bei der die Sterberate für akute Perikarditis im Krankenhaus 1,1 % betrug (Kytö et al. 2014, Adler et al. 2015). Bei ca. einem Viertel der Patienten mit akuter Perikarditis kommt es innerhalb von 18 Monaten nach Krankheitsbeginn zu einem Rezidiv, während bei chronischer Perikarditis etwa ein Drittel erneut erkranken (Imazio et al. 2005a, Imazio et al. 2005b, Imazio et al. 2011c, Imazio et al. 2013, Imazio et al. 2014a).

### 1.1.2 Ätiologie

Hinsichtlich der Ätiologie von Perikardkrankheiten lassen sich vordergründig infektiöse von nicht infektiösen Ursachen unterscheiden. Zu den infektiösen Erregern zählen Viren, Bakterien und in selteneren Fällen auch Pilze und Parasiten (Maisch et al. 2004). In Industrienationen sind Viren (unter anderem EBV, CMV, Enteroviren, Herpesviren, Adenoviren) in der Regel die häufigsten Erreger für Perikarditis, während in Entwicklungsländern das *Mycobakterium tuberculosis*, das oft mit dem HI-Virus assoziiert ist, die Hauptursache darstellt (Sliwa und Mocumbi 2010, Imazio et al. 2010a, Adler et al. 2015).

Nicht-infektiöse Ursachen für Perikardkrankheiten sind häufig Autoimmunkrankheiten (z.B. systemischer Lupus erythematodes, das Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Morbus Behcet), aber auch Neoplasien (Mesotheliome des Perikards, häufiger sekundäre metastasierte Tumoren), metabolische Erkrankungen (am häufigsten Urämie, Anorexia nervosa, Myxödem), traumatische und iatrogene Ursachen und selten auch Medikamente (Adler et al. 2015, Maisch et al. 2004).

Die verschiedenen Ätiologien sind zur Übersicht in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1: Ätiologie von Perikarderkrankungen**

Dargestellt sind die Ursachen von Perikarderkrankungen, zunächst eingeteilt in infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen, anschließend weiter differenziert. Reproduziert von (Adler et al. 2015)

### 1.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Eine Perikarditis geht mit einer Vielzahl an klinischen Symptomen einher, von denen der perikarditische Brustschmerz das Leitsymptom darstellt (Imazio et al. 2017)

Für die klinische Diagnose einer akuten Perikarditis müssen mindestens zwei der folgenden vier Symptome vorliegen:

1. Perikarditischer Brust-Schmerz
2. Perikard-Reiben
3. ST-Hebungen oder PR-Senkungen im EKG in mehreren Ableitungen
4. Perikarderguss (neu oder Vergrößerung)

Weiterhin unterstützen ein Anstieg von Entzündungsmarkern (C-reaktives Protein, Erythrozyten Sedimentations-Rate, Leukozyten) und ein Hinweis auf Perikarditis in bildgebenden Verfahren wie CT und CMR die Diagnose (Imazio und Gaita 2015).

---

Die Diagnose-Kriterien für eine *rekurrente* Perikarditis sind folgende:

1. Ein dokumentierter erster Fall von Perikarditis
2. Ein symptomfreies Intervall von mindestens vier bis sechs Wochen
3. Ein Beweis für ein Wiederauftreten der Perikarditis

Das Wiederauftreten der Perikarditis entspricht in den Diagnose-Kriterien denen einer akuten Perikarditis (siehe oben) (Imazio et al. 2005a, Adler et al. 2015).

## 1.1.4 Therapie

### 1.1.4.1 Akute Perikarditis

Für die Therapie der akuten Perikarditis können die Ätiologie und das Vorhandensein von Risikofaktoren für schwerwiegende Krankheitsverläufe ausschlaggebend sein. So sollten Patienten mit einer Perikarditis, die eine charakteristische Ätiologie wie eine systemische Entzündungserkrankung als Ursache hat oder mindestens einen Risikofaktor (siehe Kapitel 1.1.5) vorweisen, stationär aufgenommen werden. Dagegen wird für Perikarditis Patienten mit geringem Risiko eine ambulante Behandlung empfohlen (Lilly 2013).

Eine erste therapeutische Maßnahme stellt die Reduzierung der physischen Belastung dar, die bis zur Aufhebung der Symptome und Normalisierung der CRP-Werte und mindestens für die Dauer von drei Monaten vorgenommen werden sollte (Seidenberg und Haynes 2006).

Weiterhin spielt die medikamentöse Entzündungshemmung eine wichtige Rolle für die Therapie der akuten Perikarditis, deren Ansprechen nach einer Woche evaluiert werden sollte. Hierfür werden primär Acetylsalicylsäure (750-1.000 mg alle 8 Stunden für 1-2 Wochen) oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen (600 mg alle 8 Stunden für 1-2 Wochen) in Ergänzung mit Colchicin (gewichtsadaptiert 0,5-1,0 mg/Tag für 3 Monate) verwendet (Imazio et al. 2005b, Imazio et al. 2013, Adler et al. 2015). Bei Unverträglichkeiten von Aspirin oder NSAR bzw. ausbleibender therapeutischer Wirkung dieser Medikamente können weiterhin Corticosteroide in geringer bis moderater Dosierung (z.B. Prednison 0,2-0,5 mg/kg/Tag) verabreicht werden, die allerdings ein Risiko für ernste Nebenwirkungen und eine erhöhte Rezidiv-Rate mit sich bringen (Adler et al. 2015, Imazio et al. 2005b, Imazio et al. 2013).

Lassen sich spezifische Ursachen der Perikarditis feststellen, sollten ergänzend zur grundlegenden Therapie weitere Behandlungsmöglichkeiten mit berücksichtigt werden

---

(Maisch et al. 2004).

Bei fehlendem Ansprechen auf die oben genannten Medikamente können zusätzliche Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Zu diesen zählt die Verabreichung von Azathioprin, intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und biologischen Agentien. Als letzte Option kann eine chirurgische Entfernung des Perikards, eine Perikardektomie, vorgenommen werden (Imazio et al. 2017).

#### 1.1.4.2 Wiederkehrende Perikarditis

Auch bei der Behandlung von erneut auftretenden Herzbeutelentzündungen sollte auf das Vorliegen einer ursächlichen Ätiologie wie beispielsweise einer entzündlichen Systemerkrankung geachtet und diese wenn möglich therapiert werden (Maisch et al. 2004).

Weiterhin sollte eine Reduktion der physischen Belastung in der Weise vorgenommen werden wie sie in Kapitel 1.1.4.1 für die akute Perikarditis beschrieben ist (Seidenberg und Haynes 2006). Neben diesen allgemeinen Maßnahmen stellt die medikamentöse Entzündungshemmung einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar. Diese gestaltet sich ähnlich wie bei der akuten Herzbeutelentzündung und beinhaltet in erster Linie die Verabreichung von Aspirin (500-1000 mg alle 8 Stunden) oder NSAR wie Ibuprofen (600 mg alle 8 Stunden) oder Indomethacin (25-50 mg alle 8 Stunden), die über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten verabreicht werden und zusätzlich die Verabreichung von Colchicin (gewichtsadaptiert 0,5-1,0 mg/Tag), das mindestens sechs Monate eingesetzt werden sollte (Imazio et al. 2005a, Adler et al. 2015).

Der Einsatz von Corticosteroiden wird in Indikationsstellung und Dosierung analog zur akuten Perikarditis (Kapitel 1.1.4.1) vollzogen und stellt einen Risikofaktor für die Chronifizierung der Erkrankung und Nebenwirkungen dar (Adler et al. 2015, Imazio et al. 2005a, Imazio et al. 2008b). Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann neben Azathioprin (Vianello et al. 2011) und einer intravenösen Immunglobulintherapie IVIG (Moretti et al. 2013), die gleichsam bei akuter Perikarditis Verwendung finden, auch der Interleukin-1 $\beta$  Rezeptor Antagonist Anakinra eingesetzt werden, für den es bisher allerdings nur wenige evidenzbasierte Daten gibt (Lazaros et al. 2016). Eine Perikardektomie stellt auch eine *ultima ratio* Therapieoption dar (Imazio et al. 2017).

---

### 1.1.5 Verlauf, Komplikationen und Prognose

Der Verlauf einer Perikarditis kann sich als akut, fortwährend (*incessant pericarditis*), wiederkehrend (*recurrent pericarditis*) oder chronisch darstellen (siehe Kapitel 1.1.1) und ist zum großen Teil abhängig von der Ätiologie der Erkrankung (Imazio et al. 2011b).

Da Perikarditiden mit viraler oder idiopathischer Ursache im Allgemeinen eher milde Verlaufsformen annehmen und eine eher benigne Langzeitprognose haben, ist es nicht zwingend erforderlich, in jedem Fall die Ursache für die Erkrankung zu bestimmen (Imazio et al. 2011b). Allerdings gibt es Fälle, bei der eine spezifische Ätiologie wie eine systemische Entzündungserkrankung ermittelt werden kann, die mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie dem Wiederauftreten der Perikarditis, Herztamponade oder restriktiver Perikarditis des Herzens einhergehen. So kommt es bei Patienten, die durch Tuberkulose eine Perikarditis entwickelt haben oder bei denen eine purulente Herzbeutelentzündung vorliegt, mit 20-30% deutlich häufiger zu Herztamponaden und Konstriktionen (Imazio et al. 2011b, Imazio et al. 2007).

Außerdem gibt es bestimmte Risikofaktoren, die häufig mit einer schlechten Prognose einhergehen. Zu diesen zählen hohes Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), subakute Verlaufsformen, große Perikardergüsse, Herztamponaden und ein fehlendes Ansprechen auf NSAR (innerhalb von sieben Tagen) (Imazio et al. 2007, Adler et al. 2015).

## 1.2 Perikarderguss

### 1.2.1 Definition und Klassifikation

Als Perikarderguss bezeichnet man eine pathologisch erhöhte Flüssigkeitsmenge im Herzbeutel, die normalerweise 10-50 ml beträgt und als Ultrafiltrat des Blutplasmas für eine reibungslose Beweglichkeit des Herzens dient (Imazio und Adler 2013).

Einteilen kann man Perikardergüsse nach vier verschiedenen Kriterien. Nach dem zeitlichen Verlauf kann man akute von subakuten oder von chronischen (bestehen länger als 3 Monate) PEs abgrenzen. Anhand einer echokardiographisch bestimmten semiquantitativen Vermessung kann man gering ausgeprägte ( $<10\text{ mm}$ ), moderat ausgeprägte (10-20 mm) und große PEs ( $>20\text{ mm}$ ) unterscheiden. Außerdem gibt es je nach räumlicher Verteilung lokal begrenzte und das ganze Herz umgebenden PEs. Zuletzt können bei Betrachtung der Zusammensetzung des PEs Transsudate, Exsudate, Blut und in seltenen Fällen auch Luft oder bei bakteriellen Infektionen gebildetes Gas

---

unterschieden werden (Imazio und Adler 2013, Adler et al. 2015, Noutsias und Maisch 2015).

### 1.2.2 Ätiologie

Schon die grobe Unterscheidung zwischen Exsudat und Transsudat gibt erste Hinweise auf die Ätiologie des Perikardergusses. Exsudate entstehen in der Regel auf dem Boden eines entzündlichen Geschehens, das mit einer gesteigerten Bildung von Flüssigkeit im Herzbeutel einhergeht, während Transsudate auf eine verminderte Reabsorption im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder pulmonalen Hypertension hinweisen (Imazio und Adler 2013, Adler et al. 2015).

In Industrieländern bleibt die Ursache von bis zu 50% der PEs idiopathisch, 15-30% lassen sich auf eine Infektion, 10-25% auf eine Neoplasie und 5-15% auf Bindegewebserkrankungen zurückweisen, während in Entwicklungsländern in der Mehrzahl der Fälle (<60%) Tuberkulose ursächlich ist (Mayosi 2007, Mayosi et al. 2005, Adler et al. 2015).

### 1.2.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Ob ein Perikarderguss symptomatisch wird hängt nicht nur von der Menge der Flüssigkeitsansammlung ab, sondern auch vom Zeitraum in dem sich der PE ausbildet, was auf die Dehnbarkeit des Herzbeutels zurückzuführen ist. So kann ein iatrogen verursachter hämorrhagischer Erguss innerhalb von Minuten bis Stunden eine Herzbeuteltamponade auslösen, während dagegen entzündliche Prozesse erst nach Tagen bis Wochen und nach Ausbildung eines sehr großen PEs symptomatisch werden können (Imazio und Adler 2013, Shabetai 2004, Spodick 2003, Adler et al. 2015, Noutsias und Maisch 2015).

Ein Perikarderguss kann sich durch mannigfaltige Symptome bemerkbar machen. Zu diesen zählen neben Dyspnoe und Völlegefühl auch Dysphagie, Übelkeit, Heiserkeit, Schluckauf und ist auf die Kompression umliegender Organstrukturen zurückzuführen. Weiterhin können Husten, allgemeines Schwächegefühl, Palpitationen, Anorexie oder Fieber, welches oft im Zusammenhang mit einer Perikarditis steht, als eher unspezifische Symptome beobachtet werden (Imazio et al. 2010b, Roy et al. 2007, Ristic et al. 2014, Imazio 2011, Adler et al. 2015).

Wichtig ist auch auf die Symptome der Herztamponade wie z.B. Jugularvenenstauung

---

und *pulsus paradoxus* (siehe Kapitel 1.4.3) zu achten, die schon in der körperlichen Untersuchung auffallen können (Imazio et al. 2010b, Roy et al. 2007, Ristic et al. 2014, Adler et al. 2015).

Für die Diagnostik des PEs kommen vorrangig bildgebende Verfahren zum Einsatz. Wegen ihrer breiten Verfügbarkeit, geringen Kosten und Praktikabilität stellt die Echokardiographie die erste Wahl für eine Bildgebung dar mit deren Hilfe die Größe des PEs abgeschätzt und hämodynamische Auswirkungen detektiert werden können. Demgegenüber bieten CMR und CT den Vorteil einer umfassenderen Übersicht und Feststellung auch kleinerer Pathologien (Klein et al. 2013, Cosyns et al. 2015, Ristic et al. 2014, Adler et al. 2015).

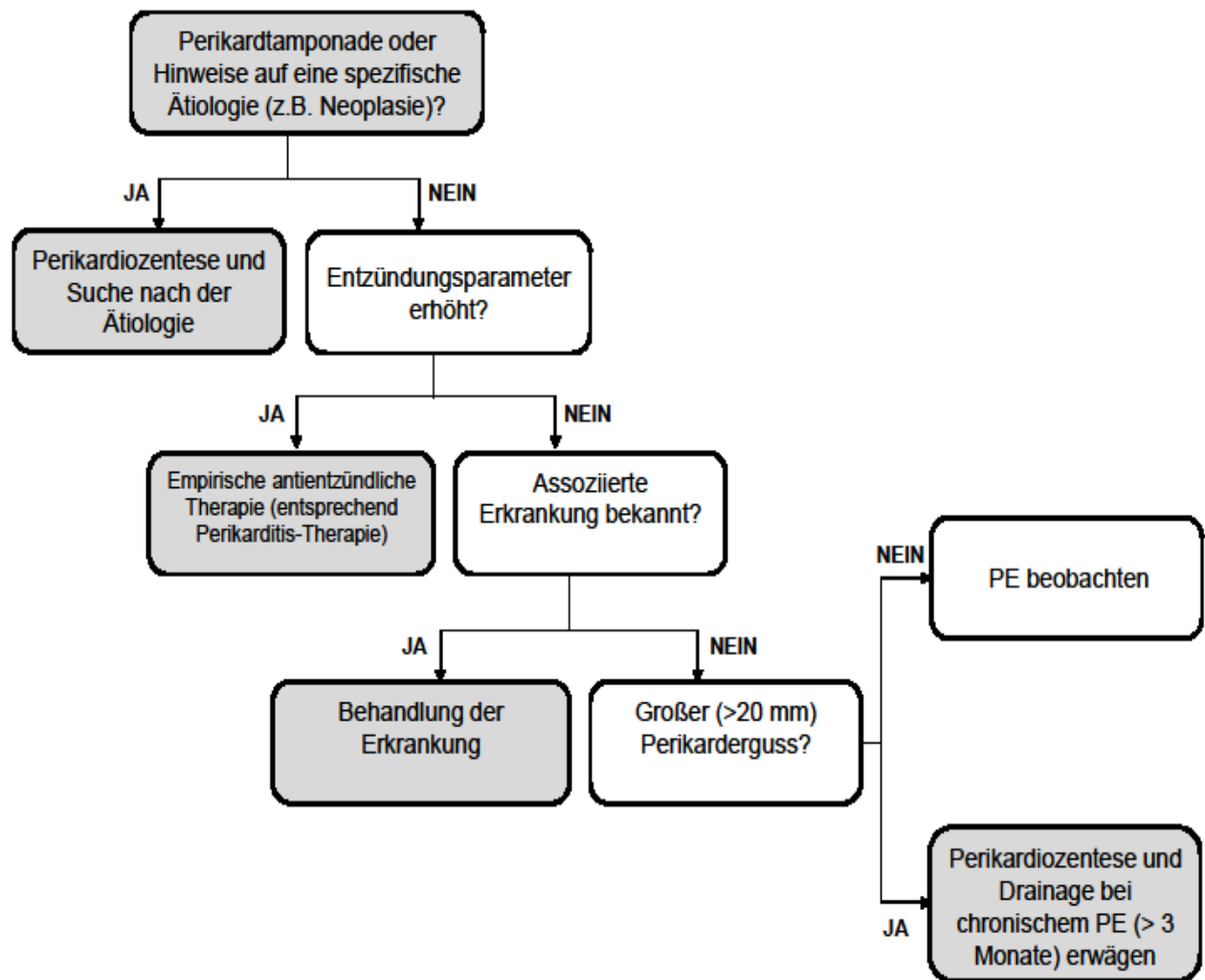
Auch eine Röntgen-Thorax Aufnahme und eine Labordiagnostik im Sinne einer Bestimmung von Entzündungsmediatoren wie CRP stellen diagnostische Maßnahmen der ersten Wahl dar (Adler et al. 2015).

#### 1.2.4 Therapie

Eine Übersicht für das therapeutische Management von PEs liefert die Abbildung 2. Die Ätiologie von Perikardergüssen spielt für deren Therapie eine große Rolle, da etwa 60% der PEs mit einer spezifischen Erkrankung assoziiert sind, die einen Angriffspunkt für die jeweilige Therapie darstellt (Imazio und Adler 2013, Imazio et al. 2010b, Sagrista-Sauleda et al. 2000, Adler et al. 2015).

Bei idiopathischen PEs entscheidet sich die Therapie je nachdem, ob ein entzündliches Geschehen vorliegt. Kann neben dem PE eine systemische Entzündungsreaktion nachgewiesen werden, bzw. besteht Verdacht auf eine Perikarditis, entspricht die Therapie der Perikarditis im Sinne einer medikamentösen Entzündungshemmung mit NSAR und Colchicin als Medikamente der ersten Wahl (siehe Kapitel 1.1.4). Zeigen diese allerdings keine Wirkung oder besteht kein Hinweis auf eine Entzündung, sollte nach einer mit dem PE assoziierten Erkrankung gesucht werden und eine Drainage erwogen werden (Imazio und Adler 2013, Imazio et al. 2010b, Ristic et al. 2014, Adler et al. 2015, Meurin et al. 2015). Liegt keine solche Erkrankung vor, entscheidet die Größe des PEs das weitere Vorgehen. Bei großen Perikardergüssen >20 mm ist eine Perikardiozentese indiziert, während kleinere PEs, die eine eher gute Prognose aufweisen, weiter beobachtet werden können (Adler et al. 2015).





**Abb. 2: Algorithmus für die Therapie von Perikardergüssen (PE)**

Reproduziert von (Adler et al. 2015).

### 1.2.5 Komplikationen und Prognose

Neben der Therapie ist auch die Prognose der Perikardergüsse abhängig von deren Ätiologie (Frohlich et al. 2013). Doch auch deren Größe ist ausschlaggebend für die Prognose, da die im Zusammenhang mit spezifischen Ätiologien (z.B. Neoplasien) stehenden PEs eher mit großen Flüssigkeitsmengen einhergehen (Imazio et al. 2007, Imazio und Adler 2013).

Dagegen haben kleinere und idiopathische PEs im Allgemeinen eine bessere Prognose, sind allerdings ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Mitiku und Heidenreich 2011, Adler et al. 2015).

Eine wichtige Komplikation bei PEs ist die Herzbeuteltamponade, die sich 30-35% aus

---

großen chronischen PEs entwickelt, die über 3 Monate bestehen (Sagrista-Sauleda et al. 1999). Doch auch subakute PEs mit großem Volumen können mit einem erhöhtem Risiko für Komplikationen assoziiert sein (Little und Freeman 2006) (Adler et al. 2015).

## 1.3 Postperikardiotomie-Syndrom

### 1.3.1 Definition und Epidemiologie

Beim Post-Perikardiotomie-Syndrom handelt es sich um eine entzündliche Reaktion von Perikard und Pleura, die bei Patienten nach einer Herzoperation als eine Folgeerscheinung in 10-40% der Fälle auftritt. Aufgrund des Fehlens von einheitlichen Diagnose-Kriterien gibt es zum derzeitigen Forschungsstand kaum Daten zur Epidemiologie des PPS (Imazio 2012).

### 1.3.2 Ätiologie

Bisher ist die genaue Pathogenese nicht vollständig verstanden, doch es wird angenommen, dass immun-vermittelte Prozesse bei der Genese des PPS eine entscheidende Rolle spielen. Diese Hypothese wird unter anderem durch die meist einige Wochen dauernde Latenzzeit zwischen Operation und Auftreten der Symptome und das Ansprechen auf eine Behandlung mit antientzündlichen Medikamenten wie NSAR und Colchicin gestützt (Imazio 2012, Finkelstein et al. 2002, Imazio et al. 2010e).

Allerdings scheinen auch weitere pathogenetische Ursachen eine Rolle zu spielen, da das PPS auch bei immunsupprimierten Kindern nach Herztransplantationen beobachtet wurde (Cabalka et al. 1995). Auch perioperative Virus-Infektionen könnten an der Pathogenese des Syndroms beteiligt sein. Ein durch die Operation verursachter Schaden an Pleura und Perikard sowie nachfolgende Blutungen im Herzbeutel scheinen dem Krankheitsbild voranzustehen (Imazio 2012).

### 1.3.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Bisher existieren für das PPS noch keine allgemeingültigen Diagnosekriterien. Anhand der typischerweise auftretenden Symptome leiten sich diagnostische Methoden ab (Imazio et al. 2011d, Imazio 2012). Diese stellten sich in einer Studie von 2011 als pleuritischer Brustschmerz dar, der bei 56% der Patienten beschrieben war. Weitere Symptome waren Fieber (54%), erhöhte Entzündungs-Parameter (74%), Perikarderguss

---

(89%) und Pleuraerguss (93%) (Imazio et al. 2011d).

In einer klinischen Studie von 2002 zur Prävention des PPS wurde ähnlich wie in den beiden größten Studien zu dieser Thematik von 2010 und 2014 die Diagnose des PPS bei Vorliegen von mindestens zwei der folgenden fünf Kriterien gestellt. Zu diesen zählen Fieber, das über die erste postoperative Woche hinausging, ohne dass irgendwelche anderen Anzeichen einer systemischen oder fokalen Infektion vorlagen, pleuritischer Brust-Schmerz, Perikard-Reiben, radiologischer Nachweis einer Perikard- oder Pleura-Beteiligung, echokardiographischer Nachweis eines neuen oder Vergrößerung eines schon vorher bestehenden Perikardergusses (Finkelstein et al. 2002, Imazio et al. 2014b, Imazio et al. 2010e).

### 1.3.4 Therapie

Die Therapie des PPS orientiert sich im weitesten Maße an der der Perikarditis (siehe Kapitel 1.1.4). So stellt eine Gabe von Aspirin (2-4 g/Tag) oder NSAR wie Ibuprofen (600mg alle 8 Stunden) oder Indomethacin (50 mg alle 8 Stunden) in Kombination mit Colchicin (0,5-1,0 mg pro Tag) die erste Wahl der medikamentösen Behandlung dar (Imazio et al. 2010a, Imazio et al. 2010d). Corticosteroiden wie Prednisolon (0,2-0,5 mg/kg/Tag) finden ihren Einsatz aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung und können bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für Aspirin und NSAR verabreicht werden (Imazio 2012, Imazio et al. 2014b).

### 1.3.5 Komplikationen und Prognose

Auch zur Prognose des PPS gibt es bisher nur wenige Daten. In der aktuellsten klinischen Studie von 2014 kam es bei 37,8 % der Patienten postoperativ zu Vorhofflimmern, bei unter 2% der Patienten zur Ausbildung einer Herztamponade, bei 7,2% musste eine Rethorakotomie- bzw. Perikardiotomie durchgeführt werden und bei unter 2% kam es zu einem Rezidiv des PPS. Die Gesamt-Mortalität lag bei den insgesamt 360 Patienten bei 2,2%, wobei alle Todesfälle im Zusammenhang mit der vorangegangenen Herzoperation standen (Imazio et al. 2014b).

---

## 1.4 Perikardtamponade

### 1.4.1 Definition und Epidemiologie

Eine Perikardtamponade stellt einen lebensbedrohlichen Zustand des Herzens dar, bei dem es durch Ansammlung von Flüssigkeiten, Eiter, Blut, Blutgerinnsel oder Gas im Perikard zur Kompression des Herzens und dadurch zur Einschränkung der Herzaktivität kommt (Spodick 2003, Ristic et al. 2014, Noutsias und Maisch 2015).

Vor allem bei Patienten mit großen asymptomatischen Perikardergüssen stellt die Herzbeuteltamponade eine gefürchtete Komplikation dar, die bei bis zu 30% solcher Patienten auftritt. Detaillierte epidemiologische Daten über das Auftreten von Perikardtamponaden gibt es zum derzeitigen Forschungsstand allerdings noch nicht (Noutsias und Maisch 2015).

### 1.4.2 Ätiologie

Ausgelöst werden kann eine Herztamponade durch zahlreiche Faktoren. Zu den häufigen Ursachen zählen neben Neoplasien und Infektionen (Viren wie z.B.: EBV, CMV, HIV; Bakterien: v.a. bei Tuberkulose) auch ein iatrogen hervorgerufenes Hämoperikard, post-traumatische Perikardergüsse, PPS, Nierenversagen oder ein durch Aortendissektion oder Herzwandruptur nach Myokardinfarkt verursachtes Hämoperikard. Auch die Perikarditis stellt eine relevante Ursache für eine Herzbeuteltamponade dar (Ristic et al. 2014).

### 1.4.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Klinik der Perikardtamponade präsentiert sich mit mannigfaltigen Symptomen, die mithilfe ausgewählter und zum Teil nicht invasiven diagnostischen Verfahren detektiert werden können. So kann schon die klinische Untersuchung erste Hinweise auf eine Tamponade in Form von einer Jugularvenenstauung, Tachypnoe oder gedämpften Herztönen in der Auskultation liefern. Im EKG können sich eine Niedervoltage oder elektrische Schwankungen zeigen, welche oft auf eine Dämpfung durch einen bestehenden Perikarderguss hindeuten (Ristic et al. 2014).

Neben dem EKG stellt die Echokardiografie ein wichtiges diagnostisches Instrument für die Herztamponade dar, mit deren Hilfe nicht nur ein Perikarderguss dargestellt und in seiner Größe ausgemessen werden kann, sondern auch hämodynamische

---

Auswirkungen erfasst werden können. Weiterhin kann hiermit eine Perikardiozentese bildgebend begleitet und dadurch sicher durchgeführt und unter anderem die folgenden Zeichen für eine Tamponade dargestellt werden: *swinging heart*, frühsystolischer Kollaps des rechten Ventrikels, spätdiastolischer Kollaps des rechten Vorhofs, abnorme Bewegungen des Ventrikelseptums, atmungsabhängige Größenänderung der Ventrikel, etc. (Roy et al. 2007, Imazio et al. 2010b, Klein et al. 2013, Adler et al. 2015).

Neben den o.g. Symptomen können im Rahmen einer Perikardtamponade auch Tachykardie, Hypotension oder ein *pulsus paradoxus* auftreten, der einen Schlüsselbefund in der Diagnostik darstellt und bei der Herztamponade auf die eingeschränkte Kammerfüllung und damit wechselseitige Beeinflussung der Ventrikelausdehnung zurückzuführen ist (Adler et al. 2015).

Nicht zuletzt kann bei langsam entstehenden Perikardergüssen im Röntgen-Thorax eine Vergrößerung der Herzsilhouette auffallen (Spodick 2003).

Weitere bildgebende Verfahren wie die CT oder die kardiale MRT werden in der Diagnostik der Herzbeuteltamponade nur selten verwendet, da sie oft nicht so schnell verfügbar und damit weniger praktikabel als eine Doppler-Echokardiographie sind (Adler et al. 2015, Ristic et al. 2014).

#### 1.4.4 Therapie

Die Perikardtamponade geht mit einer Druckerhöhung im Herzbeutel einher, die mit ihren hämodynamischen Auswirkungen lebensbedrohlich sein kann. Um ernste Komplikationen zu verhindern, sollte durch Drainage der Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel der intraperikardiale Druck gesenkt werden. Dies kann entweder über eine bildgestützte (z.B. Echokardiographie) Perikardiozentese oder über eine Drainage im Rahmen eines operativen Eingriffs erfolgen (Adler et al. 2015, Ristic et al. 2014).

Eine Empfehlung zum gezielten Management der Herztamponade liefert die 2014 von der ESC entwickelte Leitlinie in Form eines Triage-Systems (siehe Abbildung 3) (Ristic et al. 2014).

In dieser werden verschiedene Indikationen für eine Perikardpunktion genannt. Ist eine Herztamponade mit einem hämodynamischen Schock vergesellschaftet, so besteht eine Indikation für eine notfallmäßige Perikardiozentese (Hayashi et al. 2012, Ristic et al. 2014).

Auch die Ätiologie der Tamponade ist ausschlaggebend für das therapeutische

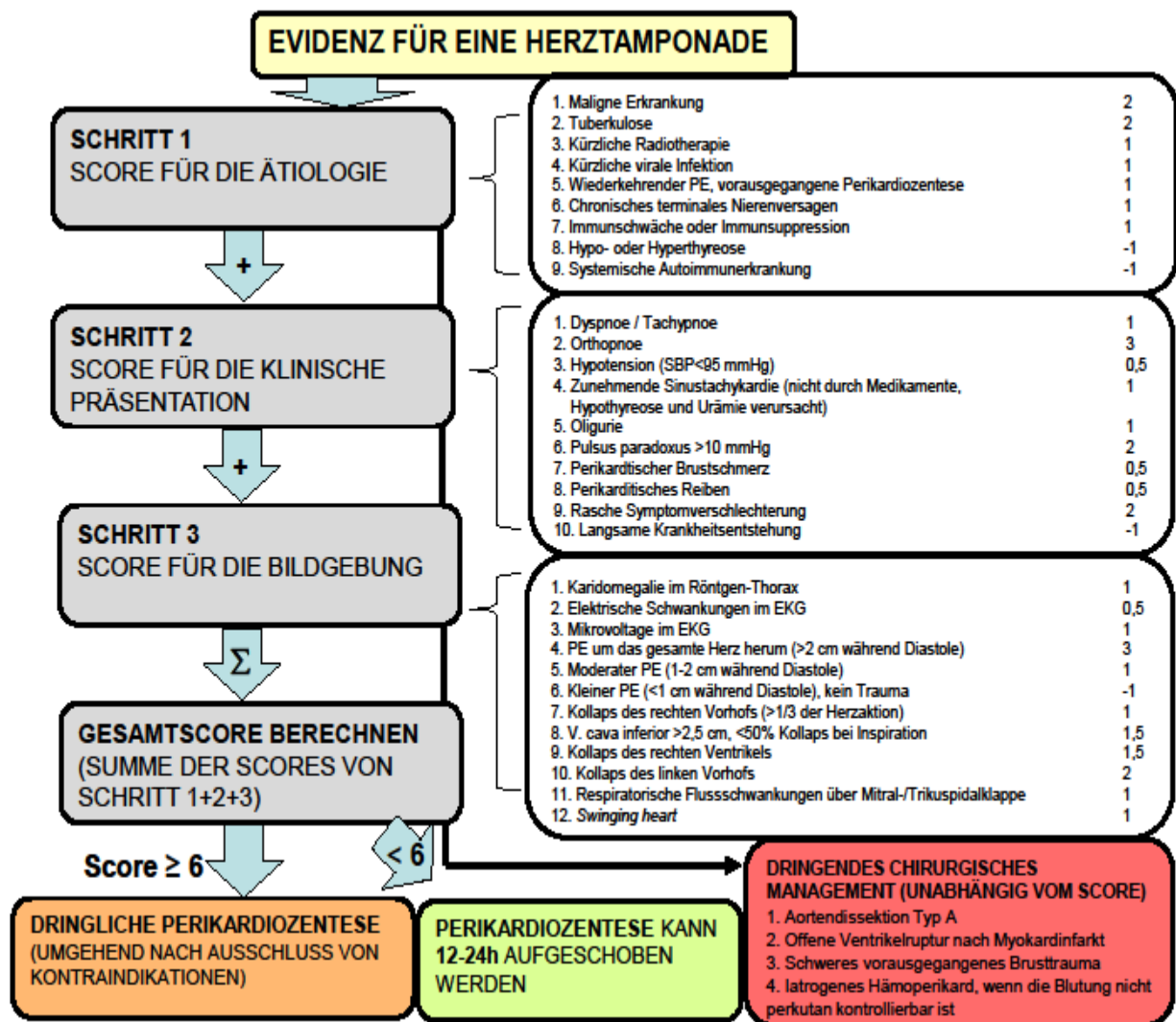
---

Vorgehen. Bei Verdacht auf eine eitrige Perikarditis oder eine solche, die durch eine Neoplasie oder Tuberkulose ausgelöst wurde, wird eine Perikardpunktion empfohlen. Eine Indikation stellt sich auch bei einem Nichtansprechen auf eine medikamentöse Behandlung (Imazio und Adler 2013, Imazio et al. 2007, Imazio et al. 2010a, Imazio et al. 2010b, Ristic et al. 2014).

Weiterhin gelten große Perikardergüsse (>20 mm), die nicht auf eine medikamentöse Entzündungshemmung ansprechen oder mit hämodynamischen Beeinträchtigungen einhergehen als eine Indikation für eine elektive Perikarddrainage (Imazio und Adler 2013, Imazio et al. 2010a, Imazio et al. 2010b, Ristic et al. 2014).

Ob eine notfallmäßige operative Therapie der Tamponade erfolgen sollte oder ob diese über eine Perikardiozentese erfolgen kann, ist abhängig von der Ursache der Herztamponade und davon ob der Patient hämodynamisch stabil ist. So sollte bei kreislaufstabilen Patienten innerhalb von 12-24h nach Diagnosestellung eine Perikarddrainage erfolgen, während eine rasche operative Sanierung bei folgenden Ätiologien der Tamponade empfohlen wird: Trauma, Ventrikelruptur bei Myokardinfarkt, Aortendissektion (Typ A), Sepsispatienten mit eitrigen Perikardergüssen, durch eine Drainage nicht zugängliche Perikardergüsse (Ristic et al. 2014).

Durch drei aufeinanderfolgende Scoring-Systeme, die anhand der Ätiologie, der Klinik des Patienten und bildgebender Verfahren wie Röntgen-Thorax und Echokardiographie ermittelt werden (siehe Abbildung 3), kann weiterhin zwischen Tamponaden entschieden werden, die sofort oder in einem Zeitraum von 12-24h durch eine Perikardiozentese therapiert werden sollten (Ristic et al. 2014).



**Abb. 3: Triage-System für Perikardtamponaden**

**Beschreibung:** Dargestellt ist ein Triage-System für Perikardtamponaden. In drei Schritten werden anhand von Ätiologie, klinischer Präsentation und Bildgebung Scores berechnet, die anschließend zu einem Gesamtscore aufsummiert werden. Bei einer Gesamtpunktzahl größer gleich sechs ist eine Perikardiozentese umgehend durchzuführen, bei weniger als sechs Punkten innerhalb von 12-24h. Weiterhin sind Kriterien aufgeführt, bei denen unabhängig von den Scores ein dringendes chirurgisches Management indiziert ist. Übersetzt und reproduziert von (Ristic et al. 2014).

**Legende:** PE = Perikarderguss, SBP = *systolic blood pressure*, systolischer Blutdruck, EKG = Elektrokardiogramm

## 1.5 Perikardiozentese

### 1.5.1 Definition

Unter Perikardiozentese oder Perikardpunktion versteht man die Punktion des Herzbeutels, die zum einen die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention in Form einer Perikarddrainage (z.B. bei Herztamponade) bietet und zum anderen auch der diagnostischen Probengewinnung von Flüssigkeit und Perikardbiopsien dienen kann

---

(Adler et al. 2015).

### 1.5.2 Vorgehensweise

Klassischerweise erfolgt die Perikardpunktion unter dem *processus xiphoideus* mittels operativem Zugang, der den Goldstandard für diesen Eingriff darstellt und unter Lokalanästhesie durchgeführt wird. Hierbei sollte begleitend eine Bildgebung wie Echokardiographie oder Durchleuchtung verwendet werden, um das Risiko für eine Verletzung des Myokards und anderer Organe zu minimieren. Am Ende des Eingriffs wird eine kleine Drainage im Herzbeutel belassen, damit überschüssige Flüssigkeit abfließen kann (Adler et al. 2015).

Bei der echokardiographisch gestützten Punktion wird als Zugang derjenige Punkt auf der Körperoberfläche gewählt, der einen möglichst geringen Abstand zur größten Flüssigkeitsansammlung hat. Dabei wird der Winkel des Nadeleinstichs entsprechend dem des gehaltenen Schallkopfs gewählt und darauf geachtet wichtige Organstrukturen wie Myokard, Leber, Lunge, Gefäße und Nerven nicht zu verletzen (Adler et al. 2015).

Als Alternative kann die Perikardpunktion auch mittels Durchleuchtung bildgebend begleitet werden. Hierfür wird eine mit Teflon beschichtete Kanüle gewählt, welche an einer Spritze mit NaCl unter moderater Aspiration bis in den Herzbeutel vorgeschoben wird (Adler et al. 2015).

In wenigen spezialisierten Zentren sind auch Perikardioskopien mit Entnahme von Perikardbiopsien (aus dem Perikard und/oder dem Epikard) etabliert und regelmäßig durchgeführt worden (Nugue et al. 1996, Seferovic et al. 2000, Maisch et al. 2013).

An diesen Biopsien lassen sich mit histologischen, immunhistologischen und virologischen Methoden Entzündungsprozesse und Virusgenome nachweisen. Allerdings ist die Datenlage für dieses Verfahren im Vergleich zu den Endomyokardbiopsien (EMB) im Rahmen der Diagnostik der Myokarditis und von Kardiomyopathien deutlich weniger breit vorhanden (Noutsias et al. 1999, Noutsias et al. 2002a, Kindermann et al. 2008). Zudem sind die bislang publizierten Nachweismethoden an Perikardbiopsien, im Vergleich zu den Publikationen über EMB, nicht durch quantitative Verfahren unter Einsatz der digitalen Bildanalyse substantiiert worden (Noutsias et al. 2002b, Noutsias et al. 2001, Ostermann et al. 2017).



---

### 1.5.3 Komplikationen

Das Risiko für Komplikationen beträgt 4-10% und ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie der Art der Vorgehensweise, der Erfahrung des die Intervention durchführenden Arztes und davon ob es sich um einen elektiven oder notfallmäßigen Eingriff handelt. Umliegende Organstrukturen können bei der Perikardiozentese verletzt werden. Hierdurch ergeben sich folgende typischen Komplikationen: Pneumothorax, Hämatothorax, Pneumoperikard, Verletzung der Leber, Punktion einer Herzkammer oder eines arteriellen Koronargefäßes. Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten (Tsang et al. 2002) (Adler et al. 2015).

## 1.6 Colchicin

### 1.6.1 Definition und Einsatz

Colchicin ist ein trizyklisches Alkaloid, das aus Liliengewächsen wie der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und der Ruhmeskrone (*Gloriosa superba*) als natürliches Produkt gewonnen werden kann. Neben der Behandlung der Gicht-Arthritis liegt sein therapeutischer Nutzen im Einsatz bei Krankheiten wie dem familiären Mittelmeerfieber, Morbus Behcet, rezidivierender Perikarditis und des PPS. (Cocco et al. 2010, Finkelstein et al. 2002).

### 1.6.2 Wirkmechanismus von Colchicin

Der Wirkmechanismus dieses Medikaments ist bisher nicht vollständig verstanden. Bekannt ist allerdings, dass sich Colchicin bevorzugt in neutrophilen Granulozyten anreichert und als Mitose-Hemmstoff wirkt. Durch Bindung an das Protein  $\beta$ -Tubulin stört es die Selbstorganisation und Polymerisation von Mikrotubuli und damit zahlreiche Zellfunktionen (Molad 2002, Cocco et al. 2010).

Weiterhin vermindert Colchicin die Entstehung einer Entzündungsreaktion, indem es die Produktion von Chemokinen und Prostanoiden verringert und die Adhäsionsmoleküle von neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen hemmt. Ob es weiterhin auch die Degranulation von Neutrophilen, die Chemotaxis und Phagozytose beeinflusst ist noch nicht vollständig geklärt. Außerdem hemmt Colchicin die durch den sinkenden pH-Wert (durch Laktatbildung) vermittelte Ausfällung von Uratkristallen (Cocco et al. 2010, Lange et al. 2001).

---

### 1.6.3 Dosierung von Colchicin

In der Therapie von Perikarditis und PPS wird je nach Gewicht der Patienten und Verträglichkeit eine tägliche Colchicin-Dosis von 0,5 bis 1,0 mg verabreicht. Demnach erhalten Patienten bei normaler Verträglichkeit und weniger als 70 kg Körpergewicht einmal 0,5 mg Colchicin täglich, während Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 70$  kg zweimal täglich 0,5 mg gegeben werden (Imazio et al. 2014a, Imazio et al. 2011c, Imazio et al. 2005a, Imazio et al. 2005b, Imazio et al. 2014b, Imazio et al. 2010e, Imazio et al. 2013).

### 1.6.4 Nebenwirkungen von Colchicin

Nebenwirkungen von Colchicin sind hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Blähungen und Erbrechen. Nur sehr selten kommt es zu anderen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Myotoxizität und Alopezie (Imazio et al. 2010e, Imazio et al. 2013). Zu Therapiebeginn treten bei bis zu 15% der Patienten Diarrhoen und Erbrechen auf, die eher mild ausgeprägt sind und durch eine Dosis-Reduktion meist aufgehoben werden können (Cocco et al. 2010).

## 1.7 Metaanalysen

Metaanalysen dienen dazu die wissenschaftlichen Erkenntnisse einer bestimmten Thematik zusammenzufassen und helfen damit Klinikern die aktuelle Evidenzlage für Interventionen zu erfassen. Hierfür werden statistische Methoden verwendet, mit deren Hilfe die Ergebnisse mehrerer publizierter Studien quantitativ zusammengefasst und bewertet werden können (Liberati et al. 2009).

Um eine Metaanalyse zu verfassen wird zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt, bei der möglichst alle relevanten Publikationen zur gewählten Thematik identifiziert werden. Durch Überprüfen von Titel, Zusammenfassung und ggf. Volltexten können nicht geeignete Ergebnisse ausgeschlossen werden und anschließend aus den verbleibenden Studien die relevanten Daten extrahiert werden. Weiterhin sollte die Qualität der eingeschlossenen Studien beurteilt werden, da eine geringe Studienqualität ein Risiko für Bias mit sich bringt (Liberati et al. 2009).

Die Auswertung der Studienergebnisse kann mit Hilfe von zwei Modellen durchgeführt werden. Beim Modell mit festen Effekten (*fixed-effect model*) wird angenommen, dass die

---

verschiedenen Studien den gleichen Effekt messen und die Unterschiede zwischen den Studienergebnissen auf Ungenauigkeiten der einzelnen Studien beruhen. Beim Modell mit zufälligen Effekten (*random-effects model*) werden Unterschiede in den Studienergebnissen auch dadurch begründet, dass die Studien unterschiedliche Effekte messen. Je nach Modell werden die einzelnen Studien unterschiedlich gewichtet (da Costa und Jüni 2014).

Um einschätzen zu können zu welchem Teil die Unterschiede zwischen den einzelnen Studienergebnissen durch den Zufall oder tatsächliche Unterschiede der verschiedenen Studien bedingt sind, kann die statistische Heterogenität bestimmt werden. Je größer der Wert der Heterogenität, desto geringer sollte die Aussagekraft der Metaanalyse eingeschätzt werden. Eines der am häufigsten verwendeten Effektmaße für die Heterogenität ist  $I^2$ , das Werte von 0 bis 100% annimmt und den Anteil der Variabilität angibt, der durch die Heterogenität der Studien bedingt ist und nicht durch Zufall (Huedo-Medina et al. 2006, da Costa und Jüni 2014).

Um die Ergebnisse einer Metaanalyse graphisch zu veranschaulichen, wird in der Regel ein sogenannter *forest plots* erstellt. In dieser Graphik werden die einzelnen in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien aufgelistet und jeweils das Effektmaß (z.B. das relative Risiko), sowie das 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben (Liberati et al. 2009). Eine weitere Graphik, die für die Bewertung einer Metaanalyse dienlich sein kann, ist der *funnel plot*, mit dessen Hilfe sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Publikationsbias (*publication bias*) beurteilen lässt. Hierbei wird das Effektmaß der Studien gegen den Standardfehler, der abhängig ist von der Studiengröße, aufgetragen. Da Studien mit signifikantem, positivem Ergebnis häufiger publiziert werden als solche mit negativem Ergebnis kann das Gesamtergebnis einer Metaanalyse in Richtung der positiven Ergebnisse verzerrt werden, was zur Folge hat, dass der gemessene Effekt überschätzt wird. Ein mögliches Fehlen von Studien kann im *funnel plot* durch einfache Betrachtung als Asymmetrie erkannt werden (da Costa und Jüni 2014).

---

## 2 Ziele der Arbeit

Perikarditis und Post-Perikardiotomie-Syndrom nehmen im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert ein, da sie zu den häufigsten Erkrankungen des Herzbeutels zählen und schwerwiegende sowie zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen wie eine konstriktive Perikarditis oder Herzbeuteltamponade nach sich ziehen können.

Während der Einsatz von entzündungshemmenden Medikamenten wie NSAR oder Aspirin schon lange einen Teil der Standard Therapie darstellt, hat in dieser auch Colchicin seit einiger Zeit seinen Platz gefunden und wird aufgrund seiner entzündungshemmenden Wirkung standardmäßig ergänzend eingesetzt. Da die Verwendung von Colchicin allerdings bisher auf Daten beruht, die aus einigen wenigen Studien mit einem eher geringen Patientenkollektiv erhoben wurden, sollte dessen Evidenz weiter gestützt werden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Gesamtheit aller klinischen Studien zu dieser Thematik zu erfassen, um somit eine größtmögliche Patientengruppe als Basis für die metaanalytische Untersuchung der Wertigkeit von Colchicin für die Therapie und Prävention der Perikarditis und des Post-Perikardiotomie-Syndroms zu schaffen.

Ein weiteres Ziel war es, die Wirksamkeit der Colchicin-Therapie durch Betrachtung des Einflusses einer Colchicin Applikation auf die Anzahl der Rehospitalisierungen sowie auf die Symptompersistenz 72 Stunden nach Therapiebeginn, zu überprüfen.

Um die Wirksamkeit von Colchicin für die verschiedenen Verlaufsformen der Perikarditis und das Postperikardiotomie-Syndrom differenziert betrachten zu können, sollten weiterführend Untergruppen gebildet und diese separat analysiert werden.

Da sich Unverträglichkeiten wie gastrointestinale Beschwerden als limitierender Faktor für dieses Medikament herausstellten, sollte auch das Auftreten von Nebenwirkungen unter Colchicin Therapie im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung untersucht werden.

---

## 3 Material und Methoden

Das PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) gilt als Weiterentwicklung des QUOROM Statements (Quality of Reporting of Meta-Analysis) und beinhaltet wichtige Empfehlungen für die Durchführung einer Metaanalyse. (Liberati et al. 2009, Moher et al. 1999). Diese wurden in der vorliegenden Metaanalyse beachtet und nach Möglichkeit umgesetzt.

Das folgende Kapitel beschreibt zunächst die Literatursuche und –selektion. Anschließend folgen Ausführungen zur Datenerhebung und die statistische Auswertung der Daten. Es enthält somit die grundlegenden Schritte zur Erstellung einer Metaanalyse (da Costa und Jüni 2014).

### 3.1 Literatursuche

Das Programm *EndNote* (Version X7.2; Thomson Reuters) wurde als Literaturverwaltungsprogramm für die Literatursuche in *PubMed* verwendet, welches Zugang zu den Datenbanken *MEDLINE* (*MEDical Literature Analysis and Retrieval System*), *OLDMEDLINE* sowie *PubMedCentral* bietet (Medicine 2017, Medicine 2014). Weiterhin wurden über Endnote die *Cochrane Library*, *Embase* und die Datenbank *Web of Science* durchsucht (Library 2017, Science 2017).

Als Suchbegriffe wurden die Krankheitsbilder (*pericarditis*, *pericardial effusion*) mit dem zu untersuchenden Medikament (*colchicine*) kombiniert.

**Suchbegriffkombination:** *pericarditis OR pericardial effusion AND colchicine*

Die Literatur-Recherche wurde am 25.07.2016 durchgeführt und lieferte insgesamt 361 Ergebnisse aus den Jahren 1977 bis 2016.

### 3.2 Methodik zur Selektion der relevanten Publikationen

Alle Publikationen wurden vom Autor mittels folgender Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz für die vorliegende Arbeit überprüft:

---

Einschlusskriterien:

- randomisierte kontrollierte Studien (RCT: *randomized controlled trials*)
- Patienten mit Perikarditis und/oder Postperikardiotomie-Syndrom
- Behandlung mit Colchicin in der Interventionsgruppe
- Kontrollgruppe mit Gabe von Placebo statt Colchicin

Ausschlusskriterien:

- Art der Publikation: Fallbericht (*case report*), Übersichtsarbeit (*review*), Metaanalyse, Kommentar, Brief an den Herausgeber (*letter to the editor*)
- andere Sprache als Englisch oder Deutsch
- weniger als acht Patienten

Zunächst wurden die Titel und Zusammenfassungen (*abstracts*) der Publikationen auf Relevanz überprüft, wobei 32 zunächst als relevant und 329 als nicht relevant klassifiziert werden konnten, was in *Endnote* im Feld „*Research Notes*“ vermerkt wurde. Bei den 329 nicht relevanten Ergebnissen wurde der Grund für den Ausschluss im Feld „*Label*“ genauer definiert (siehe Tabelle 1). Die übrigen 32 Ergebnisse wurden nochmals analysiert und bei fraglicher Relevanz der Volltext gelesen. Letztendlich konnten hierdurch zehn geeignete randomisierte kontrollierte Studien ermittelt werden, die in die vorliegende Metaanalyse einbezogen wurden (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 1: Klassifikation der Publikationen im Programm *Endnote***

<b>Im Feld „<i>Research Notes</i>“ in EndNote:</b>	
1. Relevant für diese Meta-Analyse:	REL
2. Nicht-relevante Publikation:	NR
<b>Im Feld „<i>Label</i>“ in EndNote:</b>	
3. Nicht-relevante Publikation, weil Sprache nicht Englisch, nicht Deutsch:	NRL
4. Nicht-relevante Publikation, weil Fallzahl $n < 08$ :	NRN
5. Nicht-relevante Publikation, weil <i>animal experiments</i> :	NRAE
6. Nicht-relevante Publikation, weil rein experimentell:	NRE
7. Nicht-relevante Publikation, weil <i>case report</i> :	NRCS
8. Nicht-relevante Publikation, weil thematisch irrelevant:	NRT
9. Nicht-relevante Publikation, weil weitere seltenere Gründe:	NRXY
10. Relevante Publikationen, weil passende Studie:	RELST
11. Relevante Publikationen, weil relevante Metaanalyse:	RELMA
12. Relevante Publikationen, weil weitere seltenere Gründe:	RELXY

Die Differenzierung der durch die Literaturrecherche zusammengetragenen Publikationen wurde durch Einteilung nach definierten Klassifikations-Codes vorgenommen und ergab folgende in Tabelle 2 aufgeführte Ergebnisse:

---

**Tabelle 2: Anzahl der Publikationen für die verschiedenen Klassifikations-Codes**

Klassifikations-Code	Anzahl-Publikationen (n=)
REL	32
RELST	10
RELMA	15
RELXY	7
NR	329
NRL	0
NRAE	2
NRN	3
NRE	7
NRCS	39
NRT	151
NRXY	127

### 3.3 Datenerhebung aus den selektierten Publikationen

Von den zehn relevanten durch die Literaturrecherche zusammengetragenen Studien wurden die Volltextversionen, sofern sie zugänglich waren, heruntergeladen und in die Literaturdatenbank in *Endnote* angebunden. Die fehlenden Vollversionen konnten über die Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek (*ThULB*) und mit Hilfe von PD Dr. med. Michel Noutsias ergänzt werden, indem direkter Kontakt zu den Autoren der jeweiligen Studie aufgenommen wurde.

Es wurden unter anderem folgende Daten aus den zehn ausgewählten Studien ermittelt:

- demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulationen
- Studieneigenschaften wie Randomisierung, Verblindung, *Lost to follow up*, etc.
- Parameter zur medikamentösen Therapie mit Colchicin, NSAR, etc.
- Ergebnisse der Endpunkte wie Inzidenzraten von Perikarditis, PPS, *adverse events* etc.



---

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms *JMP* in einer Tabelle zusammengefasst. Anschließend wurden ausgewählte Informationen zu den Studien und Patienten in Tabellen im Programm *Microsoft Word* übertragen (siehe Tabelle 3 und 4).

### 3.4 Risiko für Bias innerhalb der Studien

Die Qualität der in eine Metaanalyse eingeschlossenen Studien sollte beurteilt werden, da eine Verzerrung der Ergebnisse einzelner Studien (*bias*) durch unzureichende Studienqualität letztendlich auch zu Bias der Ergebnisse der Metaanalyse führt (da Costa und Jüni 2014).

Um die Qualität und damit das Risiko für Bias innerhalb von Studien festzustellen, bietet der Jadad-Score (Jadad-Skala) eine Möglichkeit. Dieser ist derzeit die einzige validierte Skala zur Beurteilung der methodischen Studienqualität (Jadad et al. 1996) und wurde für diese Arbeit angewandt.

<u>Der Score wird aus folgenden drei Fragen (Items) gebildet:</u>	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>
1) Liegt eine Randomisierung der Studie vor?	1	0
2) Ist die Studie als doppelblind beschrieben?	1	0
3) Wurden die Dropouts (Ausfälle) angegeben?	1	0

#### Weitere Bewertung der Items:

- War die Randomisierung angemessen?	1	-1
- War die Verblindung angemessen?	1	-1

Können die ersten drei Fragen für die jeweilige Studie mit „Ja“ beantwortet werden, wird jeweils ein Punkt zugeteilt, für jede mit „Nein“ beantwortete Frage 0 Punkte. Somit gewinnt eine Studie einen Punkt, wenn angegeben wurde, ob Patienten schon vor dem Studienende ausgeschieden sind (Dropouts) bzw. in der Studie als „Studienabbrecher“ identifiziert werden können. Falls eine Randomisierung oder doppelte Verblindung beschrieben wurde, muss weiterhin entschieden werden, ob diese als angemessen angesehen werden kann (Jadad et al. 1996).

Hatten die Studien-Teilnehmer die gleiche Wahrscheinlichkeit für beide Interventionen und konnten die Untersucher die Zuordnung zu Interventions- und Kontrollgruppe nicht beeinflussen, wird die Randomisierungs-Methode als angemessen eingestuft.

---

Voraussetzung für eine als geeignet einzustufende Verblindung ist, dass weder die Patienten noch die Untersucher der Studie die Art der Intervention identifizieren konnten (Jadad et al. 1996).

Können diese beiden Items als zweckdienlich angesehen werden, wird jeweils ein weiterer Punkt vergeben. Wird jedoch eine Randomisierung bzw. Verblindung in der Studie beschrieben, dieser aber als unzureichend eingeschätzt, wird wiederum je ein Punkt abgezogen. Somit können je Studie höchstens fünf Punkte erzielt werden, was der höchsten Studienqualität auf dieser Skala entspricht. (Jadad et al. 1996)

In Kapitel 4.2 wird der Jadad-Score, wie oben beschrieben, für die Studien der vorliegenden Arbeit angewandt und deren Qualität beurteilt.

### 3.5 Statistische Analyse

Es wurden verschiedene Metaanalysen mit Hilfe des Programms *R* (Version R 3.3.2) durchgeführt. Diese umfassten Analysen der primären Studien-Endpunkte, mehrerer sekundärer Endpunkte, der Nebenwirkungen (*adverse events*), die in Interventions- und Kontrollgruppe detektiert wurden sowie Untergruppen Analysen.

Da es sich um dichotome Endpunkte handelte, wurde als Effektmaß das Relative Risiko verwendet. Das Paket *meta* wurde für die Auswertung genutzt, mit dem auch die Graphiken (*forest plots*, *funnel plot*) erstellt wurden. Weiterhin wurde die Heterogenität der Studien untereinander ermittelt ( $I^2$ ,  $Tau^2$ ) sowie das Vorliegen einer *publication bias* überprüft.

Für das Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein  $p$ -Wert von  $p < 0,05$  festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit Prof. Dr. med. Peter Schlattmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) Jena.

---

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse werden im folgenden Kapitel erläutert. Nach einer Übersicht über die Selektion der durch die Literaturrecherche ermittelten Publikationen folgt eine Beschreibung der eingeschlossenen Publikationen. Anschließend werden die Ergebnisse der verschiedenen statistischen Analysen dargestellt und mehrere Untergruppen betrachtet.

### 4.1 Selektion der relevanten Publikationen und deren Charakteristika

#### 4.1.1 Selektion der relevanten Publikationen

Durch die Literaturrecherche konnten insgesamt 361 Publikationen aus den Jahren 1977 bis 2016 zusammengetragen werden. Nach systematischer Bewertung mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.2) von deren Titeln und Zusammenfassungen (*abstracts*) wurden 329 Ergebnisse als nicht relevant definiert und somit ausgeschlossen. Nach näherer Bewertung der übrigen 32 Publikationen wurden von diesen weitere 22 ausgeschlossen, wodurch zehn relevante randomisierte kontrollierte Studien aus der Literatursammlung ermittelt werden konnten. Diese wurden alle in die metaanalytische Auswertung mit einbezogen. Eine Übersicht zur Selektion der Publikationen bietet im Folgenden Abbildung 4.

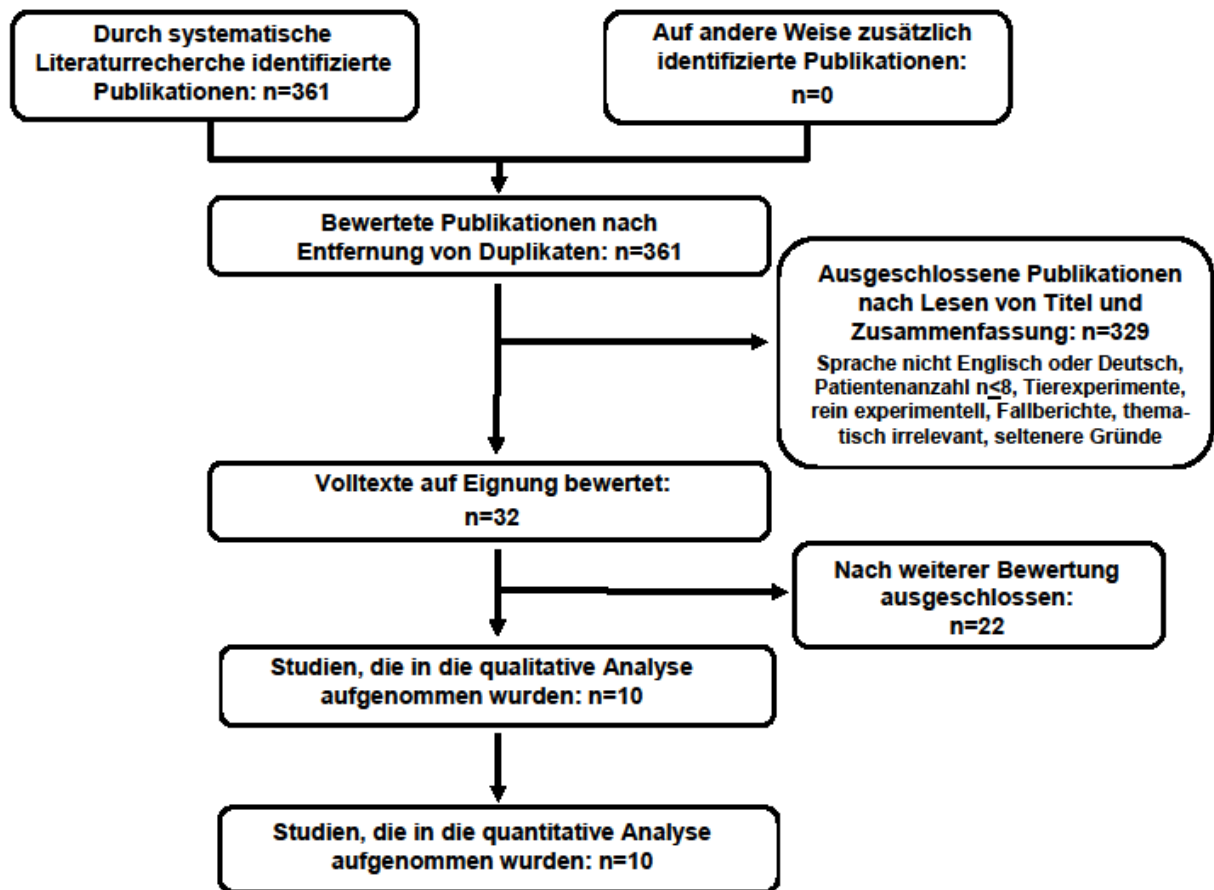


Abb. 4: Selektion der relevanten Publikationen aus den Ergebnissen der Literaturrecherche

#### 4.1.2 Beschreibung der eingeschlossenen Publikationen

Ausgewählte Eigenschaften der zehn in die Auswertung eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 3 aufgeführt und werden im Folgenden beschrieben. Die chronologische Nummerierung der Studien wurde auch in den folgenden Kapiteln beibehalten.

Es wurde bei acht Studien eine Verblindung (vgl. Kapitel 3.4) durchgeführt, die zwei übrigen nutzten hingegen ein *open label* Design. Das Prinzip der *intention-to-treat* Analyse wurde ebenfalls bei acht der zehn Studien angewandt, bei den zwei weiteren wurde hierzu keine Angabe gemacht. Weiterhin wurden neun Studien multizentrisch und die übrige in nur einem klinischen Zentrum durchgeführt. Die Untersuchungszeit (*follow up*) war unterschiedlich und reichte von einem bis zu 24 Monaten (*mean follow up*: 13,6 Monate). Der Nachbeobachtung waren nur bei einer Studie fünf Patienten entgangen (*lost to follow up*), bei zwei Studien wurde hierzu keine Aussage gemacht.

Die Indikation für die Colchicin Therapie in den einzelnen Studien kann folgendermaßen differenziert werden: Bei zwei Studien wurden Patienten mit einem ersten akuten Fall von

Perikarditis in die Untersuchungen eingeschlossen und behandelt, drei Studien untersuchten Patienten mit rezidivierenden Perikarditiden. Die fünf übrigen Studien beschrieben die Wirkung von Colchicin bei Perikarditis und Perikardergüssen im Zuge eines Post-Perikardiotomie-Syndroms.

Als primärer Endpunkt wurde bei fünf Studien die Rekurrenz-Rate der Perikarditis, bei drei Studien die PPS-Inzidenz und bei den zwei übrigen Studien die mittlere Größen-Reduktion der Perikardergüsse im Zuge des PPS definiert. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Re-Hospitalisierungs-Rate (n=5 Studien) sowie die Symptom Persistenz nach 72 Stunden (n=5 Studien).

**Tabelle 3: Eingeschlossene Studien und Studiencharakteristika**

#	Verblindung	Datenanalyse	Zentrum	Follow Up (in Monaten)	Lost to Follow Up (n=)	Indikation
01	doppelblind	-	multizentrisch	3	-	PPS
02	offen	intention to treat	multizentrisch	20	-	PER
03	offen	intention to treat	multizentrisch	24	0	PER
04	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	19	0	PPS
05	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	18	0	PER
06	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	22	0	PER
07	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	3,1	0	PPS
08	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	20	0	PER
09	doppelblind	intention to treat	multizentrisch	6	0	PE
10	dreifachblind	-	singlezentrisch	1	5	PE

Legende: # = laufende Nummerierung der Studien, - = keine Angaben in der Publikation, PPS = Postperikardiotomie-Syndrom, PER = Perikarditis, PE = Perikarderguss (*pericardial effusion*).

#### 4.1.3 Demographische und klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Die zehn prospektiven Studien aus den Jahren 2002 bis 2015, die in die Metaanalyse eingingen umfassten insgesamt 1.981 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57,6±7,3 Jahren, die an einer akuten oder wiederkehrenden Perikarditis litten oder ein PPS im Folge einer Herzoperation aufwiesen. Von diesen waren 38% weiblich (62% männliche Patienten). In Tabelle 4 sind allgemeine Angaben zu den Patienten und den

---

jeweiligen Studien aufgeführt.

Die insgesamt 1.000 Kontroll-Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $57,9 \pm 8,0$  Jahren erhielten als Standard-Therapie in den meisten Fällen NSAR (z.B. Ibuprofen) oder ASS und zu geringeren Teilen zusätzlich Kortikosteroide (Prednison). Statt der Colchicin Behandlung, die in den Interventionsgruppen vorgenommen wurde, erhielten die Patienten der Kontroll-Gruppen ein Placebo-Medikament. Den insgesamt 981 Interventions-Patienten wurden unterschiedliche Dosen von Colchicin verabreicht. Bei sieben Studien betrug die tägliche Dosis abhängig von Patienten-Gewicht und Verträglichkeit 0,5-1,0 mg, bei zwei Studien 1,0 mg und bei der übrigen 1,5 mg. Zusätzlich wurde zu Beginn der Therapie bei fünf Studien eine Ladungs-Dosis von 1,0 bis 2,0 mg verabreicht.

Als Haupt-Ursache der Perikarditis wurden in fünf Studien eine idiopathische Perikarditis (81,8%) und als zweithäufigste Ursache eine autoimmune Perikarditis in vier Studien (17,7%) angegeben. Bei den übrigen Studien war die Perikarditis auf ein Post-Perikardiotomie-Syndrom zurückzuführen. Die an den Patienten durchgeführten Herzoperationen waren hauptsächlich Klappen- (50,1%) und Bypass Operationen (35,2%).

**Tabelle 4: Demographische Charakteristika und Indikationen der eingeschlossenen Studien**

#	Erstautor	Jahr	Zeitschrift	Pat. (n=)	W (%)	M (%)	Alter $\pm$ SD	Indikation
01	Finkelstein	2002	Herz	111	27	73	64 $\pm$ 11	PPS
02	Imazio	2005	Arch Intern Med	84	65	35	53,8 $\pm$ 16,6	PER
03	Imazio	2005	Circulation	120	55	45	56,9 $\pm$ 18,8	PER
04	Imazio	2010	Eur Heart J	360	34	66	65,7 $\pm$ 12,3	PPS
05	Imazio	2011	Ann Intern Med	120	47,5	52,5	47,6 $\pm$ 14,9	PER
06	Imazio	2013	N Engl J Med	240	40	60	52,1 $\pm$ 16,9	PER
07	Imazio	2014	JAMA	360	31	69	67,5 $\pm$ 10,6	PPS
08	Imazio	2014	Lancet	240	50	50	48,8 $\pm$ 14,6	PER
09	Meurin	2015	Heart	197	14	86	64,5 $\pm$ 11,2	PE
10	Izadi Amoli	2015	Am Heart J	149	40	60	57,4 $\pm$ 10,7	PE

Legende: # = laufende Nummerierung der Studien, Pat. (n =) = Anzahl Patienten, W (%) = Anteil Frauen in %, M (%) = Anteil Männer in %, Alter  $\pm$  SD = Durchschnitts-Alter in Jahren  $\pm$  Standardabweichung, PPS = Postperikardiotomie-Syndrom, PER = Perikarditis, PE = Perikarderguss (*pericardial effusion*).

## 4.2 Risiko für Bias innerhalb der Studien

Zur Einschätzung des Risikos für Bias innerhalb der Studien wurde der Jadad-Score angewandt, mit dessen Hilfe die Studienqualität überprüft werden kann. Hierfür wurden, wie in Kapitel 3.4 ausführlich beschrieben, die zehn Studien in Hinsicht auf Randomisierung, Verblindung und Dropouts bewertet:

**Tabelle 5: Bewertung der einzelnen Studien nach dem Jadad-Score**

#	Randomisierung	Random. angemessen	Verblindung	Verbl. angemessen	Dropouts	Total
01	1	-	1	-	1	-
02	1	1	0		1	3
03	1	1	0		1	3
04	1	1	1	1	1	5
05	1	1	1	1	1	5
06	1	1	1	1	1	5
07	1	1	1	1	1	5
08	1	1	1	1	1	5
09	1	1	1	1	1	5
10	1	1	1	1	1	5
Gesamt:						4,6

Legende: # = laufende Nummerierung der Studien, Random. = Randomisierung, Verbl. = Verblindung, Total = Gesamtpunktzahl der Studie

Zwei Studien erzielten drei, die übrigen sieben Studien fünf Punkte und somit die höchstmögliche Punktzahl. Insgesamt erzielten diese neun Studien somit einen durchschnittlichen Score von etwa 4,6, was auf eine exzellente Qualität hindeutet.

Es ist anzumerken, dass in Studie 01 keine weitere Aussage zum Vorgehen der doppelten Verblindung gemacht wurde und genauere Erläuterungen zur Randomisierung fehlen, weshalb keine definitive Aussage über die erreichte Punktzahl getroffen werden kann. Dies zeigt eine Schwäche des Summenscores auf, da dieser abhängig von den Informationen ist, die in den Studien enthalten sind (Jadad et al. 1996).

### 4.3 Zusammenführung der Ergebnisse

Die Patienten der eingeschlossenen Studien wurden anhand von definierten Diagnosekriterien auf das erneute Auftreten einer Perikarditis bzw. eines PPS untersucht. Diese wurden in Kapitel 1.1.3 und 1.2.3 beschrieben. In Studie 09 und 10, in denen der Perikarderguss im Zusammenhang mit dem PPS im Vordergrund stand, wurde die Anzahl an Patienten angegeben, bei denen der Perikarderguss unter Therapie um mindestens einen Grad gesenkt werden konnte. Für die Metaanalyse wurden die Anzahl der Patienten mit trotz erfolgter Therapie gleichbleibender Größe des Perikardergusses



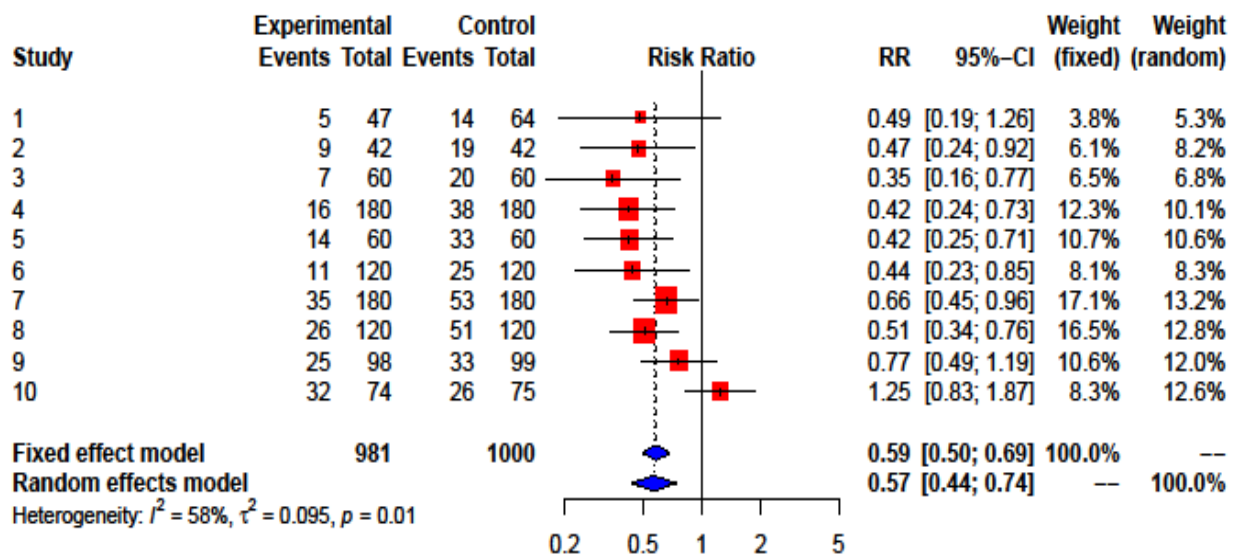
---

wie die Inzidenzraten der Perikarditis oder des PPS der übrigen Studien gewertet.

#### 4.3.1 Metaanalyse der Perikarditis und PPS Rezidive

Die Metaanalyse wurde, wie auch die der folgenden Kapitel, mit dem Statistik-Programm *R* unter Verwendung des Paketes *meta* ausgeführt. Bei den analysierten Werten handelt es sich stets um dichotome Variablen. Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe wurden die Anzahl der Rezidive der Perikarditis bzw. des PPS, bezogen auf die Patienten-Anzahl der jeweiligen Gruppe, analysiert.

Das Relative Risiko nahm in den unterschiedlichen Studien Werte von 0,35 bis 1,25 an. Die Studienergebnisse zeigten untereinander eine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 58% (Test auf Heterogenität:  $p=0,01$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,59 (95%-KI: 0,50-0,69) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 0,57 (95%-KI: 0,44-0,74). Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind graphisch in Form eines *forest plots* veranschaulicht (siehe Abbildung 5).



**Abb. 5: forest plot zur Metaanalyse der Perikarditis und der PPS Rezidive**

**Beschreibung:** Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

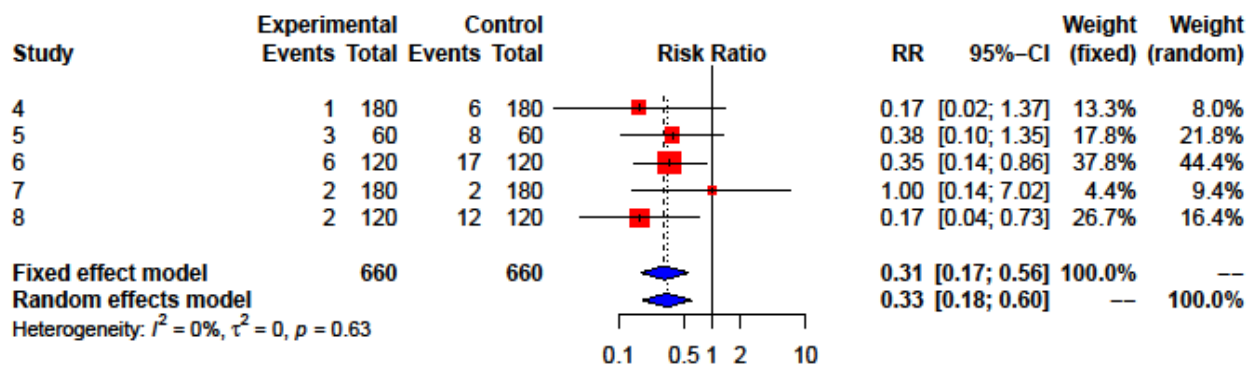
**Legende:** *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko.

## 4.3.2 Metaanalysen der sekundären Endpunkte

### 4.3.2.1 Rehospitalisierungs-Rate

Die Anzahl der Wiederaufnahmen ins Krankenhaus aufgrund von Perikarditis bzw. PPS wurde in fünf Studien beschrieben, die alle in die metanalytische Auswertung eingingen. Das Relative Risiko nahm in den untersuchten Studien Werte von 0,17 bis 1,00 an.

Die Studienergebnisse zeigten untereinander keine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 0% (Test auf Heterogenität:  $p=0,63$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,31 (95%-KI: 0,17-0,56) ermittelt. Nach dem Modell mit variablen Effekten wurde hingegen ein mittleres RR von 0,33 festgestellt (95%-KI: 0,18-0,60).



**Abb. 6: forest plot zur Metaanalyse der Rehospitalisierungs-Rate**

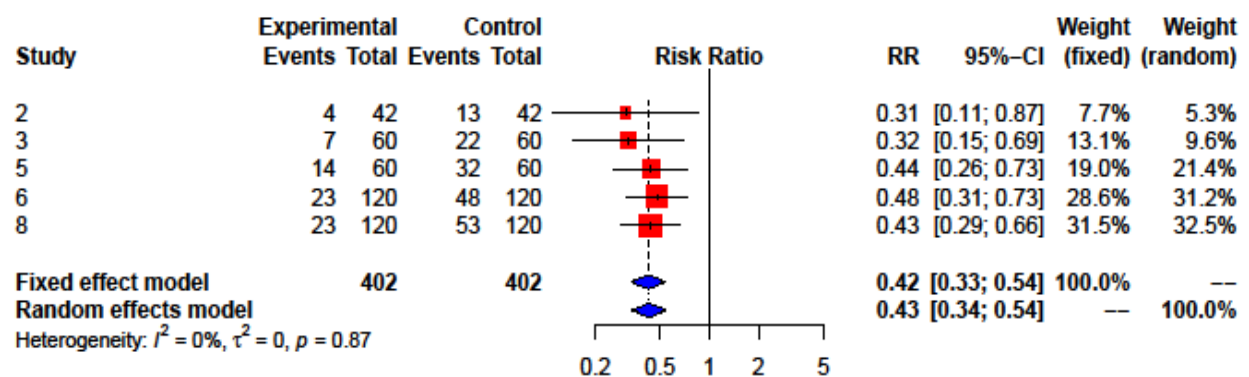
**Beschreibung:** Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

**Legende:** *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

#### 4.3.2.2 Symptompersistenz nach 72 Stunden

Die Anzahl der Patienten mit Persistenz der Perikarditis-Symptome nach 72 Stunden wurde in fünf Studien als sekundärer Endpunkt beschrieben. Die Metaanalyse dieses Endpunktes ergab folgende Ergebnisse:

Das relative Risiko nahm in den untersuchten Studien Werte von 0,31 bis 0,48 an. Die Studienergebnisse zeigten untereinander keine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 0% (Test auf Heterogenität:  $p=0,87$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,42 (95%-KI: 0,33-0,54) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 0,43 (95%-KI: 0,34-0,54).



**Abb. 7: forest plot zur Metaanalyse der Symptompersistenz nach 72 Stunden**

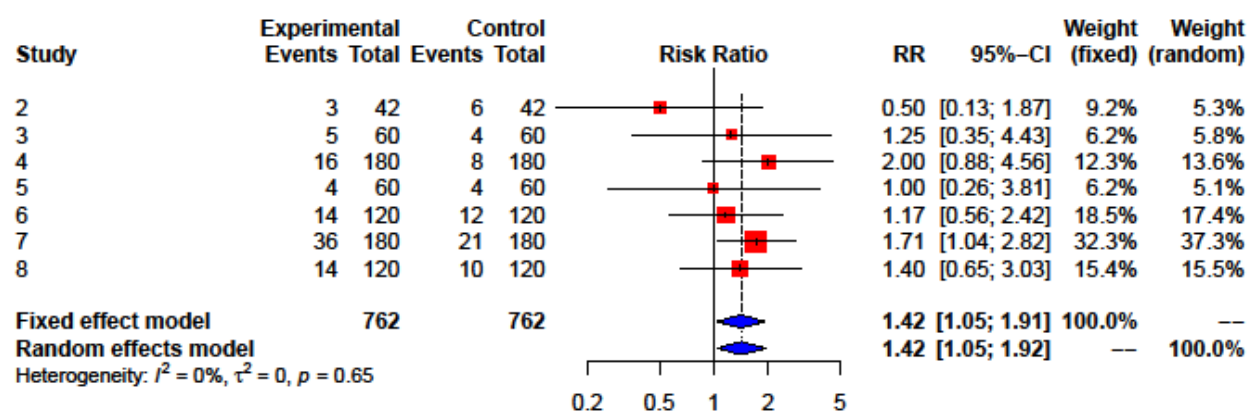
**Beschreibung:** Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

**Legende:** *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

### 4.3.3 Metaanalyse der Adverse Events

In sieben Studien wurden die unerwünschten Ereignisse (*adverse events*) dokumentiert, die als Nebenwirkungen in der Interventions- und Kontrollgruppe auftraten. Gastrointestinale Beschwerden waren die weitaus häufigsten Nebenwirkungen.

Das Relative Risiko nahm in den untersuchten Studien Werte von 0,50 bis 2,00 an. Die Studienergebnisse zeigten untereinander keine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 0% (Test auf Heterogenität:  $p=0,65$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 1,42 (95%-KI: 1,05-1,91) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 1,42 (95%-KI: 1,05-1,92).



**Abb. 8: forest plot zur Metaanalyse der Adverse Events**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

Neben Gastrointestinalen Nebenwirkungen, die den größten Anteil der Nebenwirkungen darstellten, waren wenige Fälle von Hepatotoxizität, Myotoxizität und Haarausfall (Alopezie) beschrieben. In Studie 4 wurde neben gastrointestinalen Beschwerden ein einziger Fall von Myotoxizität in der Kontrollgruppe beschrieben, der allerdings auf eine begleitende Einnahme von Statinen zurückzuführen war. „...while one case of myotoxicity was recorded in the placebo group and related to concomitant use of a statin.“ (Imazio et al. 2010e). Es wurde beschlossen, diesen Fall nicht mit in die statistische Analyse aufzunehmen. Eine Übersicht über die in den Studien beschriebenen Nebenwirkungen gibt Tabelle 6.

---

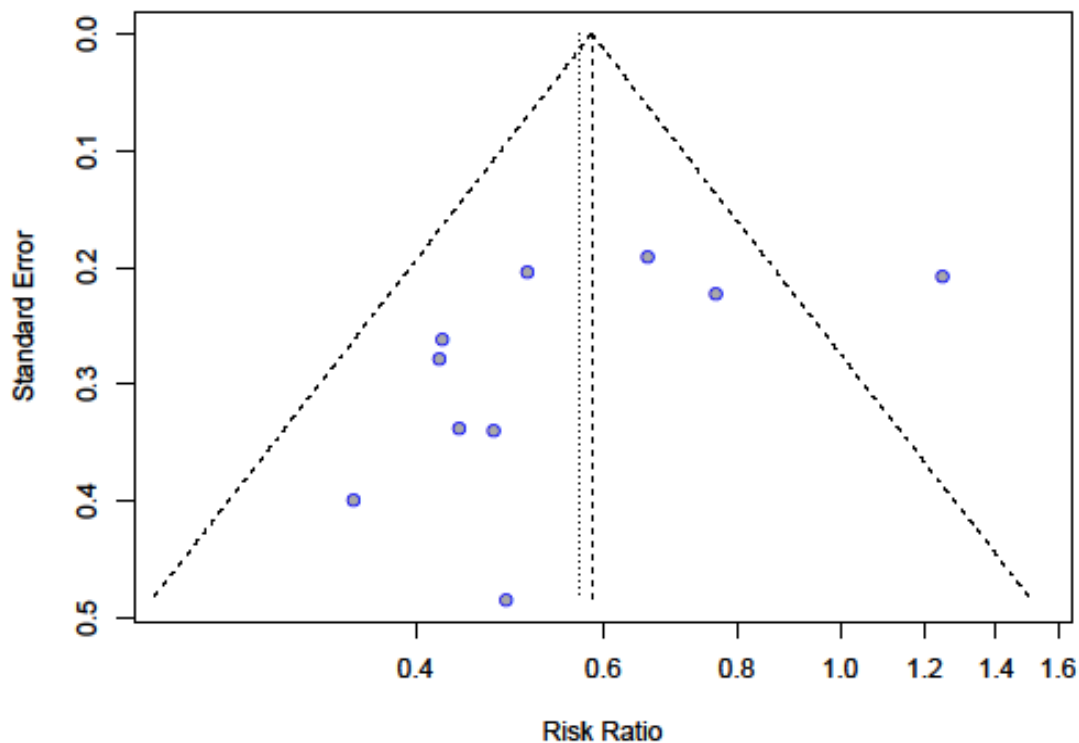
**Tabelle 6: Auflistung der verschiedenen in den Studien beschriebenen Nebenwirkungen**

#	Patienten (n=)	Adverse Events	GIT	Hepatotoxizität	Myotoxizität	Alopezie
01	111	-	-	-	-	-
02	84	9	-	-	-	-
03	120	9	-	-	-	-
04	360	25	24	0	1	0
05	120	8	7	1	0	0
06	240	26	21	3	0	2
07	360	57	38	3	-	-
08	240	24	18	4	1	1
09	197	-	-	-	-	-
10	149	-	-	-	-	-

Legende: # = laufende Nummerierung der Studien, - = keine Angaben in der Publikation, Patienten (n=) = Patientenzahl der jeweiligen Studie, GIT = gastrointestinale Nebenwirkungen

#### 4.4 Untersuchung der eingeschlossenen Studien auf *publication bias*

Ein statistischer Test auf Publikationsbias wurde unter Verwendung der Funktion *metabias* des Paketes *meta* in *R* durchgeführt. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist (in Abbildung 9) als *funnel plot* dargestellt. Bei dem rechnerischen Test auf Asymmetrie im *funnel plot* konnte kein signifikanter Hinweis auf Publikationsbias festgestellt werden ( $p=0,101$ ). Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist allerdings durch die relativ kleine Anzahl an eingeschlossenen Studien ( $n=10$ ) limitiert.



**Abb. 9: *funnel plot* zur Metaanalyse der Perikarditis und der PPS Rezidive**

Beschreibung: Die einzelnen Studien werden als blaue Punkte repräsentiert und verteilen sich um den Mittelwert, der als gestrichelte vertikale Linie dargestellt ist. Das RR (*Risk Ratio*) ist auf der X-Achse gegenüber dem Standardfehler (*Standard Error*) auf der Y-Achse aufgetragen.

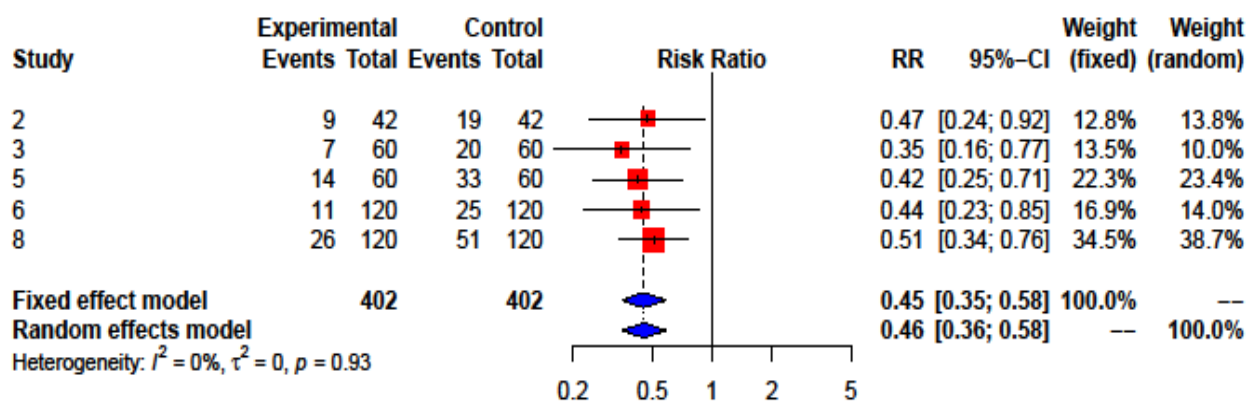
## 4.5 Untergruppen Analysen

Um die Gesamtheit der in die Arbeit eingeschlossenen Studien in ihren Unterschieden voneinander abzugrenzen, wurden sie nach Art ihrer primären Endpunkte unterteilt. So wird im Folgenden das Wiederauftreten von Perikarditis von der Inzidenz-Rate des PPS als primärer Endpunkt unterschieden. Weiterhin werden Untergruppen von Patienten mit erster akuter und Patienten mit wiederkehrender Perikarditis einzeln analysiert. Auch die Rehospitalisierungen in Interventions- und Kontrollgruppe werden anhand der Ursache (Perikarditis oder PPS) getrennt ausgewertet.

### 4.5.1 Perikarditis Rezidive

In Fünf Studien wurde die Rate von rezidivierenden Perikarditiden (*recurrence rate*) in Interventions- und Kontrollgruppe erfasst. In der folgenden Metaanalyse wurden diese zusammengefasst.

Das Relative Risiko nahm in den untersuchten Studien Werte von 0,35 bis 0,51 an. Die Studienergebnisse zeigten untereinander keine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 0% (Test auf Heterogenität:  $p=0,93$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,45 (95%-KI: 0,35-0,58) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 0,46 (95%-KI: 0,36-0,58).



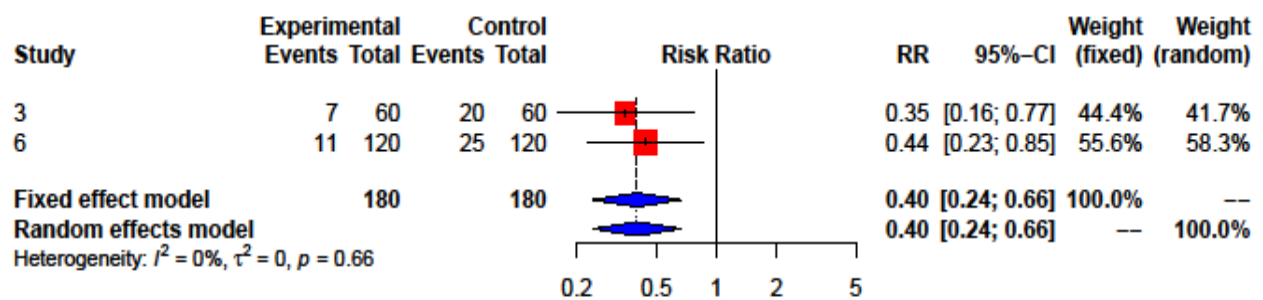
**Abb. 10: forest plot zur Metaanalyse der Perikarditis-Rezidive**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

#### 4.5.1.1 Akute Perikarditis

In den Studien, die die *recurrence rate* der Perikarditis primär untersuchten, konnte eine weitere Differenzierung vorgenommen werden. In drei Studien wurden Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens einen dokumentierten Fall von Perikarditis in ihrer Krankheitsgeschichte aufwiesen (siehe 4.5.1.2). In den zwei übrigen Studien wurden Patienten mit einem ersten akuten Fall von Perikarditis behandelt. Bei diesen zwei Studien konnte ein mittleres relatives Risiko von 0,40 (95%-KI: 0,24-0,66) ermittelt werden (nach dem Modell mit festen und variablen Effekten).



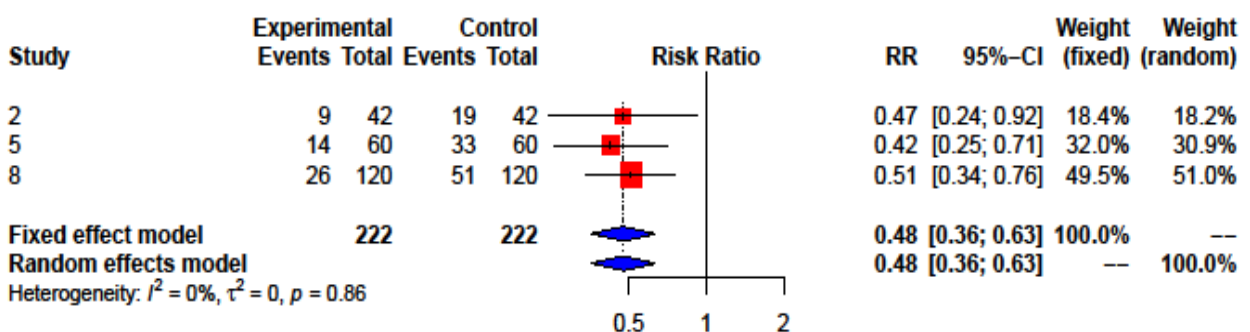
**Abb. 11: forest plot zur Metaanalyse der akuten Perikarditis**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

#### 4.5.1.2 Wiederkehrende Perikarditis

Drei Studien schlossen in ihre Untersuchung Patienten mit wiederkehrender Perikarditis ein, also solche, die bereits mindestens einen weiteren Fall von Perikarditis in ihrer Krankengeschichte vorwiesen. Für diese Patientengruppe konnte nach dem Modell mit festen und variablen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,48 (95%-KI: 0,36-0,63) ermittelt werden.



**Abb. 12: forest plot zur Metaanalyse der wiederkehrenden Perikarditis**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

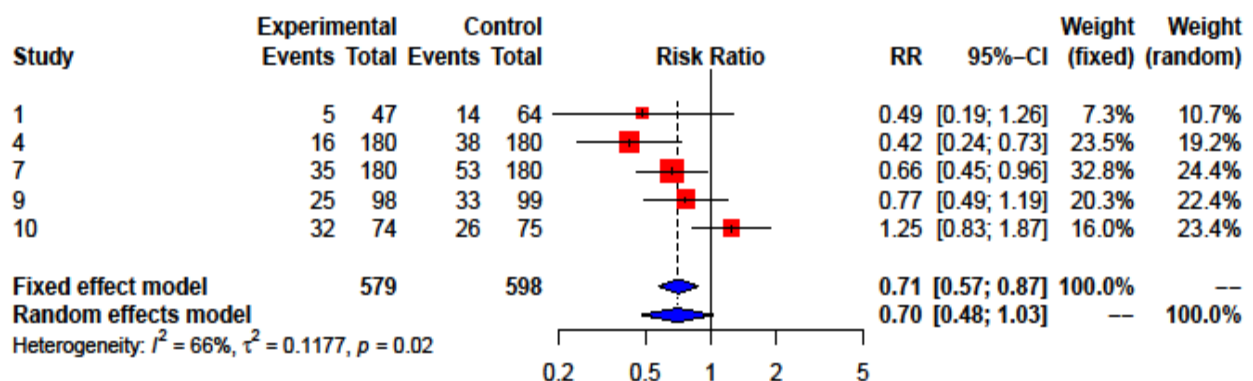
#### 4.5.2 PPS-Inzidenz

Fünf Studien wählten als primären Endpunkt die Inzidenz eines Post-Perikardiotomie-Syndroms nach erfolgter Herz-Operation. Die Diagnosekriterien für dieses wurden in



1.2.3 beschrieben. Auch diese Studien wurden nochmals separat ausgewertet und das Ergebnis im Folgenden dargestellt.

Das Relative Risiko nahm in den untersuchten Studien Werte von 0,42 bis 1,25 an. Die Studienergebnisse zeigten untereinander eine signifikante Heterogenität mit einem  $I^2$  von 66% (Test auf Heterogenität:  $p=0,02$ ). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,71 (95%-KI: 0,57-0,87) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 0,70 (95%-KI: 0,48-1,03).



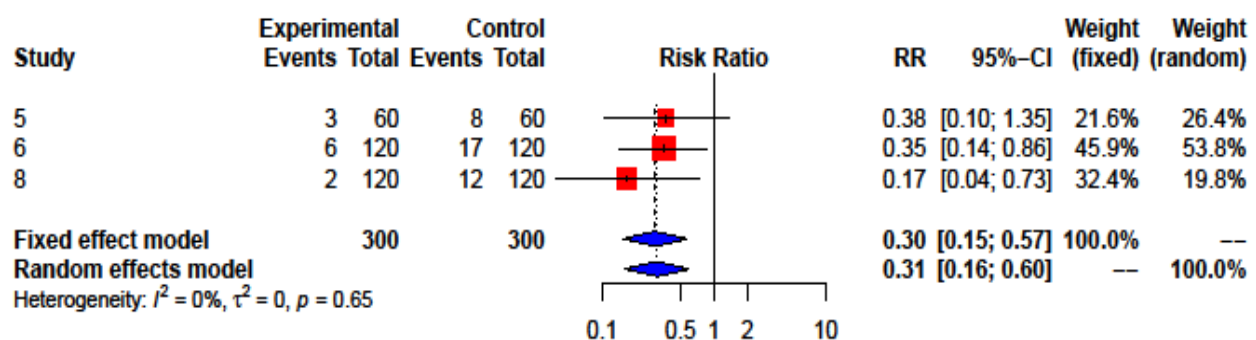
**Abb. 13: forest plot zur Metaanalyse der PPS Inzidenz**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

#### 4.5.3 Rehospitalisierung bei Perikarditis

Als sekundärer Endpunkt wurde bei fünf Studien die Anzahl an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus untersucht. Bei drei dieser Studien war die Ursache für den erneuten Krankenhaus Aufenthalt ein wiederkehrender Fall von Perikarditis. Nach dem Modell mit festen Effekten konnte für diese Untergruppe ein mittleres relatives Risiko von 0,30 (95%-KI: 0,15-0,57), nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,31 (95%-KI: 0,16-0,60) ermittelt werden.



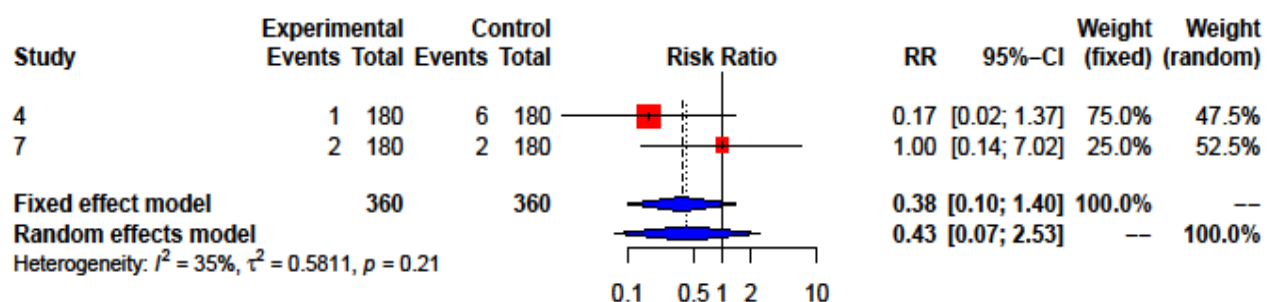
**Abb. 14: forest plot zur Metaanalyse der Rehospitalisierung bei Perikarditis**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

#### 4.5.4 Rehospitalisierung bei PPS

Die Ursache für die Wiederaufnahmen ins Krankenhaus stellte in zwei Studien die Inzidenz des PPS dar. Das Relative Risiko nahm bei diesen beiden Studien sehr unterschiedliche Werte an (0,17 und 1,00). Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,38 (95%-KI: 0,10-1,40) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten ein mittleres RR von 0,43 (95%-KI: 0,07-2,53).



**Abb. 15: forest plot zur Metaanalyse der Rehospitalisierung bei PPS**

Beschreibung: Das mittlere relative Risiko ist als blaue Raute sowie durch eine vertikale gestrichelte Linie dargestellt. Die roten Quadrate zeigen das Relative Risiko für die einzelnen Studien, die horizontalen Linien das zugehörige 95%-KI.

Legende: *Experimental* = Interventionsgruppe, *Control* = Kontrollgruppe, *Events* = Anzahl der Rezidive, *Total* = Patientenzahl der jeweiligen Gruppe, RR = relatives Risiko

---

## 5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden zunächst die den aktuellen Leitlinien entsprechenden Vorgehensweisen für Perikarderkrankungen diskutiert, bevor die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit interpretiert und deren Aussagekraft vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur betrachtet werden. Entsprechend dem Ergebnisteil wird zunächst die Metaanalyse der Perikarditis und PPS Rezidive behandelt, gefolgt von den Metaanalysen der sekundären Endpunkte und der Untergruppenanalysen.

### 5.1 Leitliniengerechte Diagnostik und risikoadaptierte Therapie der Perikarditis

Eine Entzündung des Herzbeutels kann auf unterschiedliche infektiöse, sowie nicht infektiöse Ursachen zurückgeführt werden und eine Vielzahl von Verlaufsformen annehmen, die durch eine variable Verweildauer der Symptome definiert sind (Noutsias und Maisch 2015).

Weiterhin wird in den im Jahr 2015 von der ESC veröffentlichten 2. Auflage der Leitlinie für Perikarderkrankungen eine Einteilung in trockene, exsudative, exsudativ konstriktive und konstriktive Formen unterschieden (Maisch et al. 2017, Noutsias und Maisch 2015). Um bei den diversen Ausprägungsformen der Perikarditis diejenigen mit hohem Risiko zu identifizieren, ist ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen nötig. Ein solches Schema für die klinische und apparative Diagnostik bietet die o.g. Leitlinie, welche eine Risikostratifizierung für Patienten mit Herzbeutelentzündung definiert, aus der sich geeignete therapeutische Entscheidungen ableiten lassen (Adler et al. 2015, Maisch et al. 2017).

So sollte zunächst die klinische Untersuchung, durch apparative Diagnostik wie EKG, Röntgen-Thorax und Echokardiogramm, sowie labormedizinische Untersuchung wie CRP und Troponin ergänzt werden, um die Diagnose Perikarditis anhand der Diagnosekriterien (siehe Kapitel 1.1.3) zu stellen, bzw. auszuschließen (Imazio 2011).

Bei Erfüllung der Kriterien für eine Perikarditis sollte anschließend geprüft werden, ob eine spezifische Ätiologie der Erkrankung sehr wahrscheinlich ist oder ungünstige Prognosefaktoren vorliegen. Zu den Faktoren, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind, zählen als Hauptkriterien Fieber, ein subakuter Krankheitsbeginn,

---

ein großer Perikarderguss, eine Herzbeuteltamponade oder ein nicht Ansprechen auf eine mindestens eine Woche andauernde Behandlung mit NSAR, während eine Mitbeteiligung des Myokards in Form einer Myoperikarditis, eine Immunsuppression, ein vorangegangenes Trauma, sowie eine bestehende orale Antikoagulationstherapie als Nebenkriterien zu werten sind. Bei Vorhandensein eines solchen ungünstiger Prognosefaktor handelt es sich bei dem Patienten um einen Hochrisikopatienten, für den in therapeutischer Konsequenz eine stationäre Aufnahme und eine Abklärung der Ätiologie seiner Perikarditis erfolgen sollte, aus der sich ggf. individuelle Therapiemaßnahmen ableiten lassen (Permanyer-Miralda 2004, Imazio et al. 2010d, Imazio et al. 2010c).

Liegen hingegen keine der o.g. Risikofaktoren vor und besteht kein Hinweis auf eine spezifische Ätiologie der Perikarditis, so kann auf eine Ursachensuche verzichtet werden und eine ambulante Behandlung vorgenommen werden. Diese sollte wie auch in Kapitel 1.1.4 erläutert leitliniengerecht durchgeführt werden und stützt sich neben allgemeinen Maßnahmen wie körperlicher Schonung des Patienten und CRP-Normalisierung nicht zuletzt auf die medikamentöse Therapie (Imazio et al. 2007, Maisch et al. 2017).

Neben NSAR, die durch ihre analgetische und antiphlogistische Wirkung als Erstwahlmedikamente mit einem Evidenzgrad A eingesetzt werden, hat sich mittlerweile auch Colchicin als gleichwertig empfehlenswert in der Therapie der Perikarditiden erwiesen (Imazio et al. 2005a, Imazio et al. 2005b, Imazio et al. 2011c, Imazio et al. 2013, Imazio et al. 2014a).

Dagegen werden niedrig dosierte Steroide wegen ihres Nebenwirkungspotentials und der Auslösung von Rezidiven als Medikamente der 2. Wahl eingesetzt (Imazio et al. 2008b, Imazio und Gaita 2015, Imazio et al. 2010a, Imazio et al. 2011a, Imazio et al. 2009).

Spricht ein Patient auf eine solche Behandlung an, handelt es sich um einen Fall von Perikarditis mit niedrigem Risiko und eine ambulante Nachbeobachtung sollte erfolgen. Im Gegensatz dazu liegt bei Nichtansprechen auf die o.g. Therapie ein Fall mit moderatem Risiko vor, der Patient sollte stationär aufgenommen werden und nach einer spezifischen Ätiologie wie einer Autoimmunerkrankung, Tuberkulose oder Neoplasie gesucht werden (Adler et al. 2015, Maisch et al. 2017).

---

## 5.2 Triage-System für die Therapie der Perikardtamponade

Eine Perikardtamponade stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, das unter anderem als Komplikation im Rahmen einer Perikarditis auftreten kann aber auch iatrogen, durch ein Trauma, eine Neoplasie oder Tuberkulose ausgelöst werden kann (Spodick 2003, Ristic et al. 2014, Adler et al. 2015).

Um diese ernste Komplikation sicher und rasch zu diagnostizieren, ist es im klinischen Alltag wichtig unter Berücksichtigung der ursächlichen Ätiologie die Symptome der Herzbeuteltamponade zu erfassen und schnellstmöglich geeignete therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Hierfür wurde 2014 durch die ESC-Leitlinien ein Triage-System entwickelt, das einen strukturierten, evidenzbasierten Umgang mit Perikardtamponaden ermöglicht (siehe Abbildung 3) (Ristic et al. 2014).

Diesem liegen drei Scores zugrunde, die sich durch Punktezuordnung für definierte Charakteristika der Ätiologie, der klinischen Präsentation und der Bildgebung berechnen lassen. Anschließend lassen sich diese zu einem Gesamtscore aufsummieren, der je nach Punktzahl zwischen einer sofortig indizierten Perikardiozentese ( $\geq 6$  Punkte) und einer solchen unterscheidet, die in einen Zeitraum von 12-24h durchgeführt werden sollte ( $< 6$  Punkte), sofern nicht gar eine Indikation zur notfallmäßigen chirurgischen Intervention, wie z.B. bei Vorliegen einer Aortendissektion Typ A, besteht (vgl. Abbildung 3) (Cosyns et al. 2015).

## 5.3 Wertigkeit von Colchicin bei Perikarditis und PPS

Die Wertigkeit von Colchicin für die Therapie und Prävention der Perikarditis und des Post-Perikardiotomie-Syndroms wurde in zehn Studien mit insgesamt 1.981 Patienten untersucht. Das metaanalytisch ermittelte mittlere relative Risiko betrug 0,57 (95%-KI: 0,44-0,74).

### 5.3.1 Methodik

Die Literaturrecherche und -selektion erfolgte unter Absprache mit PD Dr. med. Michel Noutsias nach definierten Suchbegriffen sowie Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1 und 3.2). Um möglichst alle themenrelevanten Publikationen zu identifizieren, wurden über das Programm Endnote die Datenbanken PubMed, Cochrane Library,

---

Embase und *Web of Science* in die Literatursuche integriert.

Es konnten insgesamt 361 Publikationen aus den Jahren 1977-2016 zusammengetragen werden, von denen 329 aus verschiedenen Gründen für die weitere Auswertung ausgeschlossen wurden (siehe Kapitel 3.2).

Nach genauerer Untersuchung wurden weitere 22 Publikationen als nicht relevant klassifiziert, wodurch zehn randomisierte kontrollierte Studien in die qualitative und quantitative Analyse eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt wurde in fünf Studien als Wiederauftreten der Perikarditis definiert, in weiteren fünf als Inzidenz des PPS, wobei in zwei dieser fünf Studien vor allem der Perikarderguss als Hauptsymptom des PPS betrachtet wurde. Da sich die Krankheitsbilder Perikarditis und PPS stark in ihren klinischen Merkmalen und Symptomen überschneiden, wurden die jeweiligen Ergebnisse in einer Metaanalyse gemeinsam ausgewertet.

Sofern sie auf die vorliegende Arbeit angewendet werden konnten, wurden die Empfehlungen des *PRISMA Statements* (Liberati et al. 2009) zur Durchführung von Metaanalysen beachtet und umgesetzt.

### 5.3.2 Metaanalyse der Perikarditis und PPS Rezidive

#### 5.3.2.1 Eingeschlossene Studien

##### Qualität der eingeschlossenen Studien

Metaanalysen geben die aktuelle Evidenzlage zu bestimmten Thematiken wieder und stellen somit die Grundlage für wichtige Entscheidungen im klinischen Alltag dar (Liberati et al. 2009). Um zu gewährleisten, dass die statistisch errechneten Ergebnisse möglichst wenig durch Bias verfälscht werden, muss darauf geachtet werden, dass keine Studien von minderwertiger Qualität in diese Analyse integriert werden.

Eine Möglichkeit die Qualität von Studien zu erfassen, bietet die Anwendung des Summen-Scores nach Jadad. (Jadad et al. 1996). Dieses Instrument wurde in der vorliegenden Arbeit angewandt und damit soweit möglich alle eingeschlossenen Studien in Hinsicht auf ihre Qualität untersucht. Bis auf eine Studie, in der bestimmte Angaben für die Berechnung des Scores nicht enthalten waren, konnte für alle Studien eine Einschätzung in Hinsicht auf ihre Qualität getroffen werden (siehe Kapitel 4.2).

Im Durchschnitt wurden 4,6 von 5,0 Punkten (zwei Studien mit drei Punkten, sieben Studien mit fünf Punkten) errechnet, was eine sehr gute Qualität der eingeschlossenen

---

Studien vermuten lässt. Dennoch muss bedacht werden, dass diese Einschätzung ausschließlich auf den Informationen beruhen, die in den Publikationen aufgeführt sind und die Möglichkeit für Diskrepanzen zwischen diesen und den tatsächlich durchgeführten Methoden besteht (Jadad et al. 1996).

### Publication bias

Damit das Ergebnis einer Metaanalyse der tatsächlichen Datenlage entspricht, müssen möglichst alle relevanten Publikationen einer untersuchten Thematik in die statistischen Analysen eingeschlossen werden. Um zu überprüfen, ob dies bei der vorliegenden Arbeit wirklich der Fall war, wurde ein *funnel plot* (Abbildung 9) erstellt und dieser anschließend mit einem Test auf Asymmetrie untersucht. Dieser lieferte kein signifikantes Ergebnis für eine Publikationsbias ( $p=0,101$ ). Die Anzeichen auf Asymmetrie, die in der Graphik (Abbildung 9) zu erkennen sind und für ein Fehlen relevanter Studien sprechen können, müssen im Hinblick auf die relativ geringe Anzahl verwendeter Studien nicht zwingend auf eine Publikationsbias hindeuten.

### Heterogenität

Auch die Heterogenität sollte in Hinblick auf eine Metaanalyse diskutiert werden. Bei visueller Betrachtung des *forest plots* (Abbildung 5) fällt auf, dass die Studien eine gewisse Streuung um den Wert des mittleren Relativen Risikos aufweisen, was einen Hinweis auf eine vorliegende Heterogenität gibt. Um diese genauer zu quantifizieren, wurde der Parameter  $I^2$  berechnet, der einen Wert von 58% annahm, was einer signifikanten Heterogenität entspricht ( $p=0,01$ ). Es werden also 58% der Unterschiede zwischen den Studien dadurch begründet, dass die Studien heterogen sind, also unterschiedliche Effekte messen, während die restlichen 42% dem Zufall zuzuschreiben sind.

Um bei der Einschätzung der Variabilität der Studien deren Größe außer Acht zu lassen, kann ergänzend der Parameter  $\tau^2$  hinzugezogen werden. Dieser nahm einen Wert von 0,095 an und bekräftigt in diesem Fall das Vorliegen einer Heterogenität (Rucker et al. 2008).

Die gemessene Heterogenität könnte sich dadurch erklären lassen, dass sich die primären Endpunkte der Studien leicht unterscheiden. So wurden Patienten, die meist in Folge einer Herzoperation an einer akuten oder auch wiederkehrenden Perikarditis erkrankten, beobachtet und auch solche, bei denen ein Post-Perikardiotomie-Syndrom

---

diagnostiziert wurde (vgl. Kapitel 4.1.2). Auch die Diagnosekriterien der Krankheitsbilder in den jeweiligen Studien waren nicht vollkommen identisch, da es beispielsweise für das PPS bisher keine allgemeingültigen Diagnosekriterien gibt (vgl. Kapitel 1.3.3). Zudem wies auch die medikamentöse Therapie Unterschiede zwischen den Studien auf. So war die Dosis und Frequenz der Colchicin Medikation nicht einheitlich und eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden erfolgte nur in manchen Studien (vgl. Kapitel 4.1.3).

Dass Studie 10 die größte Streuung ausgehend vom Mittelwert des Relativen Risikos aufweist, könnte daran liegen, dass die hier untersuchte Patientengruppe sich als sehr spezifisch darstellt. So wurden bei dieser Untersuchung nur Patienten eingeschlossen, die einen klein- bis mittelgradigen Perikarderguss im Zuge eines PPS aufwiesen (Izadi Amoli et al. 2015). Dass hier keine positiven Effekte durch die Colchicin-Therapie festgestellt wurde, könnte daran liegen, dass die Wirkung von Colchicin vermutlich vorwiegend durch die Reduzierung einer Entzündungsreaktion zustande kommt (Cocco et al. 2010) und kleinere Perikardergüsse auf nichtentzündlichen Ursachen beruhen können (Izadi Amoli et al. 2015).

Auch wenn sich die gemessenen Effekte in geringem Maße als heterogen darstellen, stimmen die Studien in Therapie und untersuchtem Krankheitsbild im weitesten Sinne überein. Gerade um zu verhindern, dass Publikationen mit negativem Ergebnis aus einer Metaanalyse ausgeschlossen werden, wurden in der vorliegenden Arbeit alle zehn gemeinsam ausgewertet, bevor sie in Untergruppen aufgeteilt und getrennt analysiert wurden.

### 5.3.2.2 Wertigkeit von Colchicin bei Perikarditis und PPS

Unter medikamentöser Therapie mit Colchicin als Ergänzung zur herkömmlichen Therapie bei Patienten mit Perikarditis und PPS konnte die Anzahl an Rezidiven reduziert werden. Die zugrunde liegende Metaanalyse wurde mit dem Programm *R* (Version *R* 3.3.2) unter Verwendung des Paketes *meta* durchgeführt und lieferte als Ergebnis für das Modell gemischter Effekte ein mittleres relatives Risiko von 0,57 (95%-KI: 0,44-0,74). In diese statistische Analyse wurden insgesamt 1981 Patienten aus zehn Studien eingeschlossen. Sie stellt damit die bislang größte Metaanalyse zu dieser Thematik dar. Um diese graphisch darzustellen wurde ein *forest plot* (Abbildung 5) mit Hilfe des Programms *R* erstellt und im Zuge dessen das mittlere Relative Risiko nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,57 (95%-KI: 0,44-0,74) und nach dem Modell mit festen



---

Effekten von 0,59 (95%-KI: 0,50-0,69) bestimmt. Da sich die errechnete Heterogenität als signifikant darstellt ( $I^2$  von 58%, Test auf Heterogenität:  $p=0,01$ ), ist das Modell mit variablen Effekten zur Auswertung dieser Metaanalyse am besten geeignet.

Der Einsatz von Colchicin zur Therapie und Prävention der Perikarditis und des Post-Perikardiotomie-Syndrom kann als wirkungsvoll angesehen werden. Von den insgesamt 1.981 Patienten aus den zehn analysierten Studien befanden sich 981 in der Interventionsgruppe, in der sie mit Colchicin behandelt wurden, und 1.000 in der Kontrollgruppe der Studien. Von den 1.000 Kontrollpatienten wurde bei 312 eine Perikarditis oder ein PPS diagnostiziert, während es bei den 981 Patienten unter Colchicin Therapie nur 180 waren.

## 5.4 Metaanalysen der Sekundären Endpunkte

Bei den im Folgenden beschriebenen Metaanalysen wurden die gleichen statistischen Methoden verwendet, die auch in Kapitel 5.3.2.2 beschrieben sind.

### 5.4.1 Rehospitalisierungs-Rate

In fünf der insgesamt zehn Studien wurden neben der Anzahl an Krankheitsrezidiven auch die der Wiederaufnahmen ins Krankenhaus, die durch Perikarditis oder PPS bedingt waren, ermittelt. Unter Colchicin Therapie mussten signifikant weniger Patienten erneut ins Krankenhaus aufgenommen werden als unter der herkömmlichen Therapie.

Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Metaanalyse wurden in Form eines *forest plots* (Abbildung 6) graphisch dargestellt, der nach dem Modell mit festen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,31 (95%-KI: 0,17-0,56), nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,33 (95%-KI: 0,18-0,60) abbildet. Da der Parameter  $I^2$  zur Beurteilung der Heterogenität einen Wert von 0% annahm und der Test auf Heterogenität nicht signifikant ausfiel ( $p=0,63$ ), sollte diese Metaanalyse nach dem Modell mit festen Effekten ausgewertet werden.

In den fünf Studien wurden insgesamt 1.320 Patienten beobachtet, von denen sich je 660 in Interventions- und Kontrollgruppe befanden. Unter Colchicin Therapie kam es zu 14 Wiederaufnahmen ins Krankenhaus, in der Kontrollgruppe hingegen zu 45. Es ist anzumerken, dass in Studie 7 (Imazio et al. 2014b), die neben Studie 4 (Imazio et al.

---

2010e) die größte Patientengruppe dieser Metaanalyse beinhaltet, kein positiver Effekt gemessen werden konnte (Studie 7: relatives Risiko = 1,00).

Auch wenn eine Colchicin Behandlung von Patienten mit Perikarditis und PPS die Anzahl an Rehospitalisierungen signifikant zu senken scheint, sollte die relativ geringe Anzahl an beobachteten Patienten als limitierender Faktor angesehen werden und für eine bessere Validität größere Patientengruppen zu dieser Thematik untersucht werden.

#### 5.4.2 Symptompersistenz nach 72 Stunden

Als sekundärer Endpunkt wurde in fünf Studien mit insgesamt 804 Patienten die Anzahl an Studienteilnehmern ermittelt, bei denen 72 Stunden nach Behandlungsbeginn noch Symptome der Perikarditis vorhanden waren.

Unter Colchicin Therapie hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant weniger Patienten Perikarditis-Symptome als unter der herkömmlichen Therapie ohne Colchicin. Unter Erstellung eines *forest plots* (Abbildung 7) konnte nach dem Modell mit festen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,42 (95%-KI: 0,33-0,54), nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,43 (95%-KI: 0,34-0,54) bestimmt werden.

Die Studienergebnisse scheinen mit einem  $I^2$  von 0% (Test auf Heterogenität:  $p=0,87$ ) untereinander keine signifikante Heterogenität aufzuweisen, weshalb hier das Modell mit festen Effekten bevorzugt werden sollte. Von den insgesamt 402 beobachteten Patienten in der Interventionsgruppe wurden 72 Stunden nach Therapiebeginn bei 71 Studienteilnehmern weiterhin Symptome einer Perikarditis bzw. eines PPS festgestellt, während es bei den 402 Patienten der Kontrollgruppe 168 Patienten mit anhaltenden Symptomen waren, was die Colchicin Behandlung auch in Hinsicht auf diesen Gesichtspunkt wirksam erscheinen lässt. Auch hier sollte die Validität des Ergebnisses in Hinsicht auf die relativ geringe Patientenpopulation kritisch betrachtet werden, auch wenn alle fünf Studien ein homogenes Ergebnis liefern.

---

### 5.4.3 Adverse Events

Auch die Nebenwirkungen der Therapien (*adverse events*) wurden in sieben Studien mit insgesamt 1524 Patienten als sekundärer Endpunkt erfasst. Im Vergleich zur herkömmlichen Therapie traten unter Colchicin Behandlung signifikant mehr unerwünschte Wirkungen auf.

Die Metaanalyse, die in Abbildung 8 graphisch dargestellt ist, lieferte nach dem Modell mit festen Effekten (95%-KI: 1,05-1,91) wie auch nach dem Modell mit variablen Effekten (95%-KI: 1,05-1,92) ein mittleres relatives Risiko von 1,42. Auch bei dieser Metaanalyse fiel der Test auf Heterogenität nicht signifikant aus ( $p=0,65$ ) und der Parameter  $I^2$  nahm einen Wert von 0% an.

Während in Studie 1 (Finkelstein et al. 2002) unter Colchicin Therapie bei nur halb so vielen Patienten wie in der Kontrollgruppe unerwünschte Wirkungen nachgewiesen wurden (RR=0,5) und in Studie 5 (Imazio et al. 2011c) gleich viele (RR= 1,00), wurden in den übrigen fünf Studien in der Interventionsgruppe jeweils signifikant mehr Patienten mit Nebenwirkungen erfasst. Da das Konfidenzintervall des mittleren Relativen Risikos den Wert 1,00 nicht überschneidet und sich diesem nur annähert, kann das Ergebnis als signifikant angesehen werden.

Eine zusätzlich zur konventionellen Therapie mit NSAR oder Aspirin angewandte medikamentöse Therapie mit Colchicin erhöht also das Auftreten von Nebenwirkungen. Insgesamt wurden in der Interventionsgruppe bei 92 Patienten Nebenwirkungen diagnostiziert, in der Kontrollgruppe waren es 66.

Die häufigste beschriebene Nebenwirkung waren, wie auch in Tabelle 6 ersichtlich, mit 77,1% gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm Krämpfe, oder Bauchschmerzen (Imazio et al. 2011c), die in der Interventionsgruppe bei 66 Patienten und in der Kontrollgruppe bei 42 auftrat.

Weiterhin wurden elf Fälle von Hepatotoxizität (Studie 5,6,7 und 8) beschrieben, von denen sechs in der Interventions- und fünf in der Kontrollgruppe waren. Außerdem trat je ein Fall von Myotoxizität in einer Interventionsgruppe (Studie 8) und in einer Kontrollgruppe (Studie 4) auf. Zudem gab es drei Fälle von Alopezie, von denen zwei in Interventionsgruppen (Studie 6 und 8) und ein Fall in einer Kontrollgruppe (Studie 6) beobachtet wurde. Es wurde beschlossen einen Fall von Myotoxizität, der in der Kontrollgruppe der Studie 4 beschrieben wurde, nicht in die Auswertung aufzunehmen, da er auf eine begleitende Einnahme von Statinen zurückzuführen war (Imazio et al.

---

2010e).

Das häufige Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden unter Colchicin stellt einen limitierenden Faktor für dessen Nutzen dar, wobei sich diese meist durch eine Dosisreduktion aufheben lassen (Imazio et al. 2013). Zudem kommt es unter Colchicin nur sehr selten zu ernstesten Nebenwirkungen (Imazio et al. 2011c, Imazio et al. 2014a), was den Nutzen in Hinsicht auf die gute Wirksamkeit überwiegen lässt.

## 5.5 Metaanalysen der Untergruppen

Im Folgenden werden die Metaanalysen definierter Untergruppen diskutiert.

### 5.5.1 Perikarditis Rezidive

In diese Metaanalyse wurden alle Studien eingeschlossen, bei denen rezidivierende Perikarditiden in Interventions- und Kontrollgruppe als primärer Endpunkt erfasst wurden. Dies war bei fünf Studien der Fall, die eine Gesamtanzahl von 804 Patienten umfassten. Auch in dieser Untergruppe konnte durch additive Behandlung mit Colchicin zur herkömmlichen Therapie eine signifikante Reduzierung der Rezidiv-Anzahl beobachtet werden.

Wie auch im zur Metaanalyse zugehörigen *forest plot* (Abbildung 10) zu erkennen ist, konnte nach dem Modell mit festen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,45 (95%-KI: 0,35-0,58) ermittelt werden, nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,46 (95%-KI: 0,36-0,58).

Mit einem  $I^2$  von 0% und einem nicht signifikanten Ergebnis des Tests auf Heterogenität ( $p=0,93$ ) scheinen die Studien einen homogenen Effekt zu messen, weshalb das Modell mit festen Effekten für diese Metaanalyse bevorzugt werden sollte.

Während 148 der 402 Patienten aus der Kontrollgruppe ein Rezidiv entwickelten, waren es nur 67 von 402 in der Interventionsgruppe. Die positive Wirkung durch die Colchicin-Therapie zeigt sich somit in einer signifikanten Reduktion der Perikarditis-Rezidive, was das Medikament für die Behandlung der Perikarditis als geeignet erscheinen lässt.

---

#### 5.5.1.1 Akute Perikarditis

Die in 5.3.1 beschriebene Patientengruppe, in der Patienten mit Perikarditis eingeschlossen wurden, konnte weiterhin in zwei Untergruppen eingeteilt werden. So wurden zum einen Patienten mit wiederkehrender Perikarditis separiert betrachtet, während zum anderen diejenigen Studienteilnehmer mit einer ersten akuten Perikarditis zusammengefasst wurden.

Die hierzu durchgeführten Metaanalysen, die als *forest plot* in Abbildung 11 und 12 zu finden sind, umfassen jeweils nur wenige Studien und dienen vor allem der Gegenüberstellung und Differenzierung der primären Studienendpunkte.

In zwei Studien, die zusammen 360 Patienten einschlossen, wurden Patienten mit einem ersten akuten Fall von Perikarditis beobachtet. Für diese konnte ein mittleres relatives Risiko von 0,40 (95%-KI: 0,24-0,66) bestimmt werden. In der Kontrollgruppe wurden bei 180 Patienten 45 Rezidive beobachtet. In der Interventionsgruppe mit ebenfalls 180 Patienten waren es hingegen 18. Somit konnte auch für Patienten mit akuter Perikarditis durch eine Colchicin-Therapie die Rezidiv-Rate signifikant gesenkt werden.

#### 5.5.1.2 Wiederkehrende Perikarditis

Patienten mit wiederkehrender Perikarditis wurden in drei Studien beobachtet, die insgesamt 444 Patienten umfassten. Es wurden in diese Metaanalyse also nur Patienten eingeschlossen, die vor dem Zeitpunkt der Studie bereits mindestens einen weiteren dokumentierten Fall von Perikarditis aufwiesen. Hierbei konnte ein mittleres relatives Risiko von 0,48 (95%-KI: 0,36-0,63) ermittelt werden (vgl. Abbildung 12).

Von den 222 Kontrollpatienten wurden 103 Rezidive in der Kontrollgruppe und 49 Rezidive bei den 222 Patienten der Interventionsgruppe diagnostiziert. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine Colchicin Therapie neben der Anwendung bei erster akuter Perikarditis gleichermaßen auch bei wiederkehrender Perikarditis die Rezidiv-Rate verringern kann.

Es ist anzumerken, dass die unter 5.3.1.1 und 5.3.1.2 dargestellten Metaanalysen weniger die Wirksamkeit von Colchicin für die einzelnen Krankheitsbilder belegen sollen, sondern vielmehr mögliche Unterschiede zwischen ersten akuten und bereits wiederkehrend auftretenden Krankheitsverläufen untersuchen sollen. Solche Verschiedenheiten konnten nicht nachgewiesen werden.

---

### 5.5.2 PPS

Während unter 5.3.1 Studien separiert untersucht wurden, in der das Auftreten von Perikarditis als primärer Endpunkt definiert war, wird im Folgenden eine Patientengruppe gegenübergestellt, bei der Patienten mit Post-Perikardiotomie-Syndroms untersucht wurden.

Die zugrunde liegende Metaanalyse umfasste insgesamt 1.177 Patienten aus fünf Studien und wurde mittels eines *forest plots* (Abbildung 13) graphisch wiedergegeben. Das Relative Risiko nahm in den einzelnen Studien Werte von 0,42 bis 1,25 an. Nach dem Modell mit festen Effekten wurde ein mittleres relatives Risiko von 0,71 (95%-KI: 0,57-0,87) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,70 (95%-KI: 0,48-1,03).

Da die Studienergebnisse mit einem  $I^2$  von 66% (Test auf Heterogenität:  $p=0,02$ ) untereinander eine signifikante Heterogenität aufweisen, sollte in diesem Fall das Modell mit variablen Effekten bevorzugt werden. Es ist zu beachten, dass das Konfidenzintervall dieses Modells den Wert 1 gerade noch überschneidet (95%-KI: 0,48-1,03). Das Ergebnis ist für diese Metaanalyse also nicht signifikant.

In der Kontrollgruppe, die 598 Patienten umfasste, wurden 164 PPS Rezidive diagnostiziert, während es in der Interventionsgruppe mit 579 Patienten 113 waren. Auch wenn die Colchicin Behandlung für diese definierte Gruppe keine signifikante Rezidiv Reduktion nachweisen kann, scheinen in der Interventionsgruppe dennoch deutlich weniger Patienten ein Rezidiv zu entwickeln.

Um die Wirksamkeit von Colchicin bei PPS eindeutig beurteilen zu können, wäre eine größere Anzahl an Patienten nötig, für die möglicherweise ein signifikantes Ergebnis bestimmt werden könnte.

### 5.5.3 Rehospitalisierung bei Perikarditis

Wie in Kapitel 5.4.1 beschrieben, wurde in fünf der untersuchten Studien als sekundärer Endpunkt die Anzahl an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus untersucht. Im Folgenden soll die Rehospitalisierungs-Rate speziell aufgrund von Perikarditis separiert betrachtet werden, was in drei Studien mit insgesamt 600 Patienten beschrieben war.

Die zugrunde liegende Metaanalyse, illustriert als *forest plot* (Abbildung 14), lässt erkennen, dass unter Colchicin Therapie signifikant weniger Patienten aufgrund von Perikarditis erneut ins Krankenhaus aufgenommen werden mussten als in der

---

Kontrollgruppe.

Nach dem Modell mit festen Effekten, das in diesem Fall aufgrund fehlender Hinweise auf Heterogenität zu bevorzugen ist, konnte für diese Untergruppe ein mittleres relatives Risiko von 0,30 (95%-KI: 0,15-0,57), nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,31 (95%-KI: 0,16-0,60) ermittelt werden.

Während in der Kontrollgruppe, die 300 Patienten umfasste, 37 Wiederaufnahmen zu verzeichnen waren, waren es bei den 300 Patienten der Interventionsgruppe nur 11.

#### 5.5.4 Rehospitalisierung bei PPS

Während in Kapitel 5.5.3 die Krankenhaus Wiederaufnahmen betrachtet wurden, die durch Perikarditiden verursacht wurden, wird im Folgenden die Rehospitalisierungs-Rate infolge von PPS untersucht, was in zwei Studien mit insgesamt 720 Patienten beschrieben war.

Das relative Risiko nahm bei diesen beiden Studien sehr unterschiedliche Werte an (0,17 und 1,00). Wie im *forest plot* (Abbildung 15) erkennbar ist, wurde nach dem Modell mit festen Effekten ein mittleres relatives Risiko von 0,38 (95%-KI: 0,10-1,40) ermittelt, nach dem Modell mit variablen Effekten von 0,43 (95%-KI: 0,07-2,53). Bei Betrachtung der Konfidenzintervalle wird jedoch deutlich, dass kein signifikantes Ergebnis vorliegt, da der Wert 1 innerhalb des Intervalls liegt.

Auch wenn aufgrund der sehr geringen Patientenanzahl keine eindeutige Aussage in Hinsicht auf die Wirksamkeit von Colchicin auf die Reduzierung der Rehospitalisierungen infolge von PPS getroffen werden kann, weisen die beiden Untergruppen aus Kapitel 5.5.3 und 5.5.4 Diskrepanzen in ihrem Ergebnis auf. Um aus dieser Beobachtung jedoch Erkenntnisse abzuleiten, wäre eine größere Anzahl an Patienten nötig.

---

## 6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit stellt eine umfangreiche Metaanalyse zur Beurteilung der Wertigkeit von Colchicin für die Therapie und Prävention der Perikarditis und des Postperikardiotomie-Syndroms dar. Es wurde der Krankheitsverlauf von insgesamt 1.981 Patienten aus zehn verschiedenen Studien untersucht. Die 981 Patienten unter Colchicin-Therapie wiesen gegenüber den 1.000 Kontrollpatienten ein mittleres relatives Risiko von 0,57 auf. Die Anzahl der Krankheits-Rezidive konnte signifikant gesenkt werden (95%-KI: 0,44-0,74).

Patienten mit akuten oder wiederkehrenden Herzbeutelentzündungen sowie Patienten mit einem Postperikardiotomie-Syndrom profitieren somit von einer Colchicin Behandlung, wenn sie zusätzlich zur konventionellen Therapie mit NSAR oder Aspirin durchgeführt wird. Die vorliegende Metaanalyse bestätigt demnach die Rolle von Colchicin als Teil der Standardtherapie bei diesen Erkrankungen und steigert dessen Evidenz. Auch konnte nachgewiesen werden, dass unter Colchicin-Behandlung signifikant weniger Patienten nach erfolgreicher Therapie erneut in Krankenhäuser aufgenommen werden müssen (mittleres RR: 0,31).

Allerdings limitiert das häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen, die unter Colchicin-Therapie mit einem mittleren relativen Risiko von 1,42 in der Interventionsgruppe signifikant vermehrt auftreten, den Einsatz dieses Medikamentes bei einer relevanten Anzahl von Patienten. Da eine gewichtsadaptierte Dosierung dem Auftreten von Unverträglichkeiten entgegenwirken kann, sollte sie deshalb nach wie vor durchgeführt werden (Imazio et al. 2005a).

In der Analyse der Wirksamkeit von Colchicin bei PPS, die für die fünf themenrelevanten Studien mit insgesamt 1.177 separat durchgeführt wurde, konnte ein mittleres RR von 0,70 bestimmt werden, was allerdings die Vorgaben für eine statistische Signifikanz knapp verfehlte (95%-KI: 0,48-1,03). Der Fokus zukünftiger Studien könnte daher u.a. auf den Aspekt der Wirksamkeit von Colchicin bei PPS gelegt werden, um diesen bezogen auf größere Patientenkollektive erneut zu evaluieren.



---

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristić AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Angel Ferrer J, Arad M, Asteggiano R, Bueno H, Caforio ALP, Carerj S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habib G, Kolh P, Lambrinou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubille F, Ruschitzka F, Sagristà Sauleda J, Sousa-Uva M, Uwe Voigt J, Luis Zamorano J. 2015. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseasesThe Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 36 (42):2921-2964.
- Cabalka AK, Rosenblatt HM, Towbin JA, Price JK, Windsor NT, Martin AB, Louis PT, Frazier OH, Bricker JT. 1995. Postpericardiotomy syndrome in pediatric heart transplant recipients. Immunologic characteristics. *Tex Heart Inst J*, 22 (2):170-176.
- Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. 2010. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *European Journal of Internal Medicine*, 21 (6):503-508.
- Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, Pepi M, Ristic A, Imazio M, Paelinck B, Lancellotti P. 2015. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (1):12-31.
- da Costa BR, Jüni P. 2014. Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials: principles and pitfalls. *European Heart Journal*, 35 (47):3336-3345.
- Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, Abramov D, Bar-El Y, Sagie A, Sharoni E, Sahar G, Smolinsky AK, Schechter T, Vidne BA, Adler Y. 2002. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*, 27 (8):791-794.
- Frohlich GM, Keller P, Schmid F, Wolfrum M, Osranek M, Falk C, Noll G, Enseleit F, Reinthaler M, Meier P, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC. 2013. Haemodynamically irrelevant pericardial effusion is associated with increased mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 34 (19):1414-1423.
- Hayashi T, Tsukube T, Yamashita T, Haraguchi T, Matsukawa R, Kozawa S, Ogawa K, Okita Y. 2012. Impact of controlled pericardial drainage on critical cardiac tamponade with acute type A aortic dissection. *Circulation*, 126 (11 Suppl 1):S97-s101.
- Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. 2006. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*, 11 (2):193-206.
- Imazio M. 2011. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart*, 97 (22):1882-1892.
- Imazio M. 2012. The post-pericardiotomy syndrome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 18 (4):366-374.
- Imazio M, Adler Y. 2013. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*, 34 (16):1186-1197.
- Imazio M, Gaita F. 2015. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*, 101 (14):1159-1168.
- Imazio M, Gribaudo E, Gaita F. 2017. Recurrent Pericarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 59 (4):360-368.
- Imazio M, Brucato A, Trincherio R, Spodick D, Adler Y. 2009. Individualized therapy for pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7 (8):965-975.
- Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. 2010a. Controversial Issues in the Management of Pericardial Diseases. *Circulation*, 121 (7):916-928.

- 
- Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, Markel G, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. 2010b. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11 (12):928-935.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G, Trincherio R. 2011a. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*, 123 (10):1092-1097.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherio R, Adler Y. 2011b. >Risk of Constrictive Pericarditis After Acute Pericarditis</span><span hwp:id="article-title-30" class="sub-article-title">Clinical Perspective</span>. *Circulation*, 124 (11):1270-1275.
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. 2005a. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*, 165 (17):1987-1991.
- Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. 2010c. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11 (10):712-722.
- Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. 2010d. Medical therapy of pericardial diseases: part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11 (11):785-794.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, Pomari F, Coda L, Belli R, Trincherio R. 2007. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*, 115 (21):2739-2744.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, Pomari F, Belli R, Trincherio R. 2008a. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*, 94 (4):498-501.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y, Investigators C. 2011c. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*, 155 (7):409-414.
- Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, Maestroni S, Cecchi E, Belli R, Palmieri G, Trincherio R. 2008b. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*, 118 (6):667-671.
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. 2005b. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*, 112 (13):2012-2016.
- Imazio M, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Barosi A, Simon C, Ferrazzi P, Belli R, Trincherio R, Spodick D, Adler Y. 2011d. Contemporary Features, Risk Factors, and Prognosis of the Post-Pericardiotomy Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 108 (8):1183-1187.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, Demarie D, Forno D, Ferro S, Maestroni S, Belli R, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y, Investigators I. 2013. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*, 369 (16):1522-1528.
- Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, Demarie D, Ferro S, Forno D, Maestroni S, Cumetti D, Varbella F, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. 2014a. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 383 (9936):2232-2237.

- 
- Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Zingarelli E, Barosi A, Simon C, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y, Investigators C. 2010e. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 31 (22):2749-2754.
- Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finkelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F, Investigators C-. 2014b. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 312 (10):1016-1023.
- Izadi Amoli A, Bozorgi A, HajHosseini Talasaz A, Salehi Omran A, Mortazavi SH, Jalali A, Nasirpour S, Jenab Y. 2015. Efficacy of colchicine versus placebo for the treatment of pericardial effusion after open-heart surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*, 170 (6):1195-1201.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17 (1):1-12.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, Lindinger A, Bohm M. 2008. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 118 (6):639-648.
- Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, Hung J, Garcia MJ, Kronzon I, Oh JK, Rodriguez ER, Schaff HV, Schoenhagen P, Tan CD, White RD. 2013. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*, 26 (9):965-1012.e1015.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. 2014. <span hwp:id="article-title-38" class="sub-article-title">CLINICAL PERSPECTIVE</span> Clinical Profile and Influences on Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Pericarditis. *Circulation*, 130 (18):1601-1606.
- Lange U, Schumann C, Schmidt KL. 2001. Current aspects of colchicine therapy -- classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res*, 6 (4):150-160.
- Lazaros G, Imazio M, Brucato A, Vassilopoulos D, Vasileiou P, Gattorno M, Tousoulis D, Martini A. 2016. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 17 (4):256-262.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62 (10):e1-e34.
- Library C 03.01.2018. <http://www.cochrane.de/de/cochrane-library>.
- Lilly LS. 2013. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Circulation*, 127 (16):1723-1726.
- Little WC, Freeman GL. 2006. Pericardial disease. *Circulation*, 113 (12):1622-1632.
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. 2013. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev*, 18 (3):317-328.

- 
- Maisch B, Klingel K, Perings S, Baldus S. 2017. Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zu Perikarderkrankungen. *Der Kardiologe*, 11 (4):291-294.
- Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. 2004. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 25 (7):587-610.
- Mayosi BM. 2007. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart*, 93 (10):1176-1183.
- Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. 2005. Tuberculous pericarditis. *Circulation*, 112 (23):3608-3616.
- Medicine USNLO 03.01.2018. [https://www.nlm.nih.gov/databases/databases\\_oldmedline.html](https://www.nlm.nih.gov/databases/databases_oldmedline.html).
- Medicine USNLO 03.01.2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
- Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, Pereira H, Pavy B, Iliou MC, Bussiere JL, Weber H, Beugin JP, Farrokhi T, Bellemain-Appaix A, Briota L, Tabet JY, French Society of C. 2015. Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart*, 101 (21):1711-1716.
- Mitiku TY, Heidenreich PA. 2011. A small pericardial effusion is a marker of increased mortality. *Am Heart J*, 161 (1):152-157.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. 1999. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*, 354 (9193):1896-1900.
- Molad Y. 2002. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*, 4 (3):252-256.
- Moretti M, Buiatti A, Merlo M, Massa L, Fabris E, Pinamonti B, Sinagra G. 2013. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*, 112 (9):1493-1498.
- Noutsias M, Maisch B. 2015. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Myocarditis and pericarditis.
- Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. 1999. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*, 99 (16):2124-2131.
- Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Kühl U. 2002a. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*, 4 (suppl\_1):I54-I62.
- Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K, Escher F, Blohm JH, Schultheiss H, Kuhl U. 2002b. Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 8 (5):Mt59-71.
- Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller AB, Pauschinger M, Bergelson J, Warraich R, Yacoub M, Hetzer R, Lamers J, Schultheiss HP, Poller W. 2001. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*, 104 (3):275-280.
- Nugue O, Millaire A, Porte H, de Groote P, Guimier P, Wurtz A, Ducloux G. 1996. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation*, 94 (7):1635-1641.
- Ostermann K, Schultheiss HP, Noutsias M. 2017. Neural cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy is associated with intramyocardial inflammation and hypertrophy. *Int J Cardiol*, 241:322-325.

- 
- Pankuweit S, Stein A, Karatolios K, Richter A, Ruppert V, Maisch B. 2013. Viral genomes in the pericardial fluid and in peri- and epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. *Heart Fail Rev*, 18 (3):329-336.
- Permanyer-Miralda G. 2004. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. *Heart*, 90 (3):252-254.
- Ristic AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A, Caforio AL, Dubourg O, Elliott P, Gimeno J, Helio T, Klingel K, Linhart A, Maisch B, Mayosi B, Mogensen J, Pinto Y, Seggewiss H, Seferovic PM, Tavazzi L, Tomkowski W, Charron P. 2014. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 35 (34):2279-2284.
- Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, Choudhry NK. 2007. Does this patient with a pericardial effusion have cardiac tamponade? *Jama*, 297 (16):1810-1818.
- Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. 2008. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*, 8:79.
- Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. 1999. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med*, 341 (27):2054-2059.
- Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. 2000. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med*, 109 (2):95-101.
- Science WO 03.01.2018.  
[https://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch\\_input.do?product=WOS&search\\_mode=GeneralSearch&SID=F2eGHuv626LA3iLUhRx&preferencesSaved=](https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=F2eGHuv626LA3iLUhRx&preferencesSaved=).
- Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, Ostojic M, Simeunovic D, Petrovic P, Maisch B. 2000. Flexible percutaneous pericardioscopy: inherent drawbacks and recent advances. *Herz*, 25 (8):741-747.
- Seidenberg PH, Haynes J. 2006. Pericarditis: diagnosis, management, and return to play. *Curr Sports Med Rep*, 5 (2):74-79.
- Shabetai R. 2004. Pericardial effusion: haemodynamic spectrum. *Heart*, 90 (3):255-256.
- Sliwa K, Mocumbi AO. 2010. Forgotten cardiovascular diseases in Africa. *Clinical Research in Cardiology*, 99 (2):65-74.
- Spodick DH. 2003. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med*, 349 (7):684-690.
- Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. 2002. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*, 77 (5):429-436.
- Vianello F, Cinetto F, Cavarero M, Battisti A, Castelli M, Imbergamo S, Marcolongo R. 2011. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol*, 147 (3):477-478.

---

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA (seit 01.07.2017 Kommissarischer Direktor der Universitätskardiologie Halle) für die exzellente Betreuung, die Überlassung des Themas, eine ausführliche Einweisung in die Thematik, für die Konzeption und Mithilfe bei der Datenerhebung, für wichtige Denkanstöße, konstruktive Anmerkungen zum Manuskript meiner Dissertation und zuletzt für seine richtungsweisende Rolle bei der Erstellung der Kongresspräsentation und des aus dieser Dissertation hervorgegangenen Manuskripts, welches zur Publikation eingereicht worden ist.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Peter Schlattmann (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation / IMSID Jena) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit und seine Geduld bei aufkommenden Fragen.

Danken möchte ich ferner dem Oberarzt der Universitätskardiologie Halle Dr. Angelos Rigopoulos, FESC (Nukleus Mitglied der Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie), der sich am Verfassen und der Korrektur des Manuskripts beteiligt hat.

Dank gebührt auch meinen Eltern Sonja und Lars Lutschinger, die mich in jeder Phase meiner Doktorarbeit motiviert und unterstützt haben.

---

## Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden im Rahmen des Jahreskongresses der

Europäischen Gesellschaft für Herzinsuffizienz (ESC HFA) 2016 sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2017 präsentiert:

Noutsias M, Schlattmann P, Aftanski P, Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC, Seres-Sturm L. Meta-analysis on the clinical effects of colchicine in recurrent pericarditis. *European Journal of Heart Failure* 2016; 18 470-470.

Lutschinger LL, Schlattmann P, Westphal JG, Konstas C, Aftanski P, Bekfani T, Schulze PC, Noutsias M. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy and prevention of pericarditis and postpericardiotomy syndrome. *European Journal of Heart Failure* 2017; 19 9.

---

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, Jena und Herr Prof. Dr. med. Peter Schlattmann, Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 19.01.2020

Leon Lutschinger